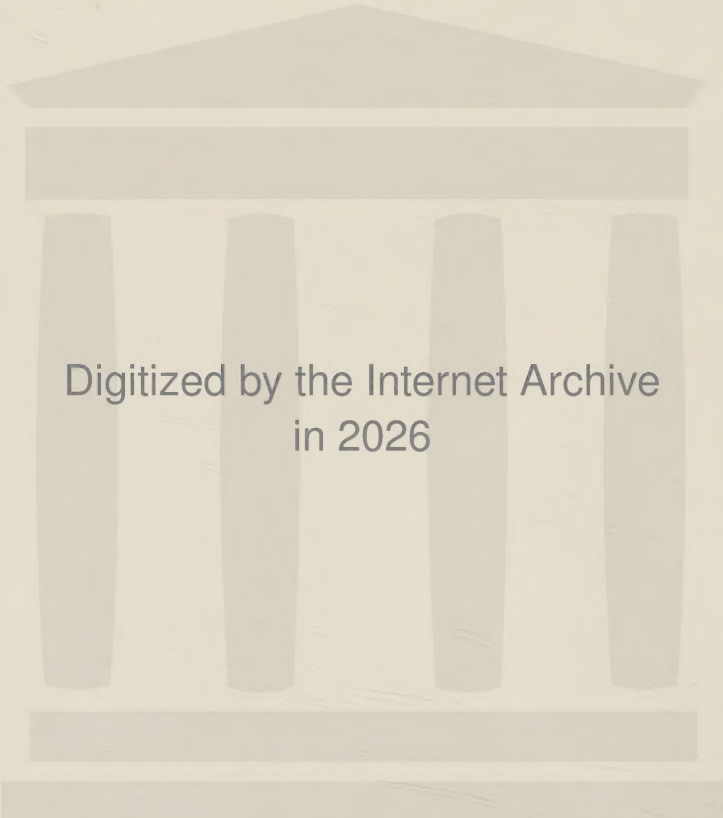


**FUNKTIONELLE UND HISTOLOGISCHE
LEBERVERÄNDERUNGEN BEIM
PRÄHEPATISCHEN BLOCK IM KINDESALTER**

Franz Josef Bresowetz

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0067

Aus der Kinderchirurgischen Klinik (Direktor: Prof.Dr.W.Ch.Hecker)
der Universitäts-Kinderklinik München im Dr. von Hauner'schen
Kinderspital

FUNKTIONELLE UND HISTOLOGISCHE LEBERVERÄNDERUNGEN BEIM PRAE-
HEPATISCHEN BLOCK IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
FRANZ JOSEF BRESOWETZ

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W.Ch.Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1977



Meinem Vater

Herrn PD Dr. J. Engert danke ich für die großzügige Überlassung des Themas sowie für die stete tatkräftige Mithilfe und freundliche Beratung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Prof.Dr. P. Meister, Herrn PD Dr. A. Fateh-Moghadam sowie Herrn Dr. U. Klein danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der Ergebnisse.

Für technische Mithilfe danke ich Fräulein R. Firlus.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES PFORTADERKREISLAUFES	2 - 5
I) Pfortaderquellgebiete	2
II) Hämodynamik im Pfortadersystem	3
1) Hämodynamik des Gefäßsystems	3
2) Aufgabe der Milz	4
3) Leberdurchblutung	4
III) Druckkomponenten im Pfortaderkreislauf	4
C) FORMEN DER PORTALEN HYPERTENSION	5 - 12
I) Volumenhochdruck	5
II) Widerstandshochdruck	6
1) Post- oder suprahepatischer Block	6
2) Intrahepatischer Block	6
3) Praehepatischer Block	7
4) Kombiniertes Block	11
D) AUSWIRKUNGEN DER PRAEHEPATISCHEN BLOCKFORM	12 - 20
I) Der Kollateralkreislauf	12
II) Blutungen	13
III) Veränderungen der portalen Hämodynamik	14
IV) Stauung vorgeschalteter Organe	15
V) Ascites	16
VI) Leberumgehung	17
E) MANIFESTATIONEN DER PRAEHEPATISCHEN BLOCKFORM	20 - 21
F) DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN	21 - 26
I) Nachweis des portosystemischen Kollateralkreislaufes	21
II) Messung des erhöhten Pfortaderdruckes	25
G) DIFFERENTIALDIAGNOSE DER EINZELNEN BLOCKFORMEN	26 - 28
H) PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	28 - 31
I) EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31 - 46
I) Patientengut	31
II) Untersuchungsmethoden	34
III) Aussagefähigkeit der Untersuchungsmethoden	34

J) ERGEBNISSE	47 - 65
I) Klinische Untersuchung	47
II) Blutbildveränderungen	47
III) Austritt zellständiger Substanzen	50
IV) Sekretionsleistung der Leber	52
V) Syntheseleistung der Leber	52
VI) Untersuchung der Serumproteine	55
VII) Histologisches Bild des Leberparenchyms	58
VIII) Weitere Untersuchungen	61
K) DISKUSSION	63 - 76
L) ZUSAMMENFASSUNG	77 - 79
M) LITERATURANGABEN	80 - 87

EINLEITUNG

Die portale Hypertension des Kindesalters unterscheidet sich grundlegend von der des Erwachsenenalters. Während dem portalen Druckanstieg des Erwachsenen in den meisten Fällen ein primärer Leberschaden (Hepatitis, Zirrhose) zugrundeliegt, fallen nur etwa 30 - 40 % der kindlichen Patienten in diese Gruppe. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hier um eine praehepatisch bedingte portale Hypertension, d.h. das Hindernis für den portalen Blutstrom ist in der Pfortader oder deren Wurzeln lokalisiert. Die Leber ist primär nicht geschädigt.

Diese Kinder haben einerseits von seiten der Leberleistung bessere Aussichten erfolgreich behandelt zu werden als die Erwachsenen, andererseits ergeben sich aus der Kleinheit der Gefäße Schwierigkeiten für den Chirurgen beim Anlegen eines porto-systemischen Shunts.

Die Probleme bei der Behandlung sind jedoch nicht allein operationstechnischer Natur, da entgegen der allgemeinen Meinung das Leberparenchym dieser Kinder infolge des portalen Druckanstieges nicht unverändert bleibt (ENGERT et al., 1973). Schon BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER (1956), sowie THOMPSON, WILLIAMS und SHERLOCK (1964) hatten bei höheren Altersstufen Leberveränderungen histologischer und funktioneller Art gefunden.

Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die Leistungsfähigkeit der Leber praeoperativ abzuklären, um mögliche postoperative Komplikationen von seiten der Leberfunktion beurteilen zu können.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Frage nach der Integrität der kindlichen Leber beim praehepatischen Block zu beantworten und Parameter zu finden, die einen Ausblick auf zu erwartende Komplikationen erlauben.

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES PFORTADERKREISLAUFES

Pfortaderquellgebiete

Das portale Gefäßgebiet nimmt in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung im menschlichen Venensystem ein. Es ist verknüpfend zwischen zwei Kapillarsysteme geschaltet, den viszerale Kapillaren und den Leberkapillaren (Sinusoiden).

Die Pfortader entsteht an der dorsalen Fläche des Pankreas-kopfes in der Regel aus dem Zusammenfluß ihrer beiden Hauptwurzeln, der vena mesenterica superior und der vena lienalis, verläuft dann im ligamentum hepatoduodenale und teilt sich am Leberhilus in einen ramus dexter und einen ramus sinister. Ihr Quellgebiet umfaßt den Magen-Darmkanal vom unteren Oesophagus bis zum unteren Drittel des Rectum ausschließlich, die Milz und das Pankreas. Die anatomischen Varianten in diesem Gebiet sind mannigfaltig. So kann z.B. die vena mesenterica inferior in die vena lienalis, in die vena mesenterica superior (seltener) oder direkt in den Pfortaderstamm einmünden.

Besonders wichtig im Hinblick auf die Auswirkungen eines Pfortaderhochdruckes sind die Beziehungen zum Cavasystem, die sogenannten praeformierten portocavalen Anastomosen:

1. über die vena mesenterica inferior → vena rectalis superior → plexus venosus rectalis → zur vena cava inferior;
2. über die venae parumbilicales, die im ligamentum teres hepatis zu den Venen der Bauchwand und weiter nach kranial zur vena cava superior oder nach kaudal zur vena cava inferior verlaufen;
3. über die vena coronaria ventriculi und die venae oesophageae zur vena hemiazygos.

Weitere Kommunikationen zum Systemkreislauf sind die Verbindungen der Pfortaderäste zu den venae lumbales, renales, suprarenales und capsulares renis, die Venenverbindungen zwischen Zwerchfell und den intrahepatischen Pfortaderästen, sowie Verbindungen der Venen der retroperitonealen Darmwandabschnitte mit Ästen der vena cava inferior. Alle diese Ver-

bindungen können bei Pfortaderhochdruck als Abfluß dienen und in die Stauung mit einbezogen werden (SOBOTTA-BECHER, 1962).

Hämodynamik im Pfortadersystem

Die Aufgabe der Pfortader besteht darin, das Blut aus Milz und Verdauungstrakt der Leber zuzuführen, die eine zentrale Stellung im gesamten Stoffwechsel einnimmt. Besondere klinische Bedeutung (vgl. S. 30 ff.) haben die Gluconeogenese, der Auf- und Abbau des Glykogens, die Umwandlung von Fructose, Galactose, Lactat, Glyzerin und Aminosäuren in Glucose, die Bildung von Acetonkörpern, Cholesterin und Gallensäuren, die De- und Transaminierung von Aminosäuren, die Synthese von Flasmaproteinen und Enzymen, die Konjugation und Ausscheidung des Bilirubins, die Speicherung von Eisen und Kupfer sowie die Aufgaben der Leber bei der Biotransformation ("Entgiftung") von endogenen (z.B. Steroidhormone) und exogenen Stoffen (z.B. Medikamente) (PRELLWITZ, 1972). Über die Lebervenen gelangt das Blut wieder in den Systemkreislauf. Zur Überwindung des Leberwiderstandes bedarf es mehrerer Mechanismen.

Hämodynamik des Gefäßsystems

Schon der gegenüber dem zentralen Venensystem erhöhte Druck in der Pfortader, der in der postprandialen Phase besonders hoch ist, weist darauf hin, daß dem Blutstrom nach Passage der Darmkapillaren neue Bewegungsenergie mitgeteilt wird. Die Pfortader und die vorangehenden Darmvenen zeigen arteriellen Charakter, d.h. sie weisen eine starke Ring- und Längsmuskulatur auf. Da die Darmvenen außerdem Klappen besitzen, die einen Blutrückstrom verhindern, kann der arterielle Blutdruck als vis a tergo wirken und den Blutstrom in Richtung Leber beschleunigen.

Die Peristaltik des Magen-Darm-Traktes übt ebenfalls einen Druck auf das Kapillarbett aus und "pumpt" das venöse Blut in die Abflußgebiete. In der Verdauungsphase steigt der Blutstrom in der Porta auf das 2 - 3fache.

Die Pfortader ist dazu befähigt, auf intravasale Druck-

reize mit rhythmischen Kontraktionen von 10 - 20 sec Dauer zu antworten.

Aufgabe der Milz

Obwohl die menschliche Milz nicht zu den "Speichermilzen" sondern zu den "Stoffwechselmilzen" gehört, hat auch sie Einfluß auf die portale Hämodynamik. Sie trägt durch rhythmische Kontraktionen dazu bei, den Blutfluß zur Leber zu beschleunigen. In Zeiten hohen Portadruckes (Verdauung, portale Hypertension) schränkt sie jedoch ihre Kontraktionen ein, drosselt durch Sphinkter ihren eigenen arteriellen Blutzufuß, filtert Plasma in die Lymphwege ab und deponiert so zellreiches Blut, bis der Druck in der Pfortader wieder einen niedrigeren Wert erreicht hat. Das Milzblutdepot entleert sich wieder und die arterielle Blutzufuhr erreicht ihren Ausgangswert.

Leberdurchblutung

Der Blutdurchfluß durch die Leber beträgt etwa 20-25 % des Herzminutenvolumens (LIEHR und KASPER, 1975). Unter Basalbedingungen stammen 80 % dieses Blutes aus der Pfortader, 20 % aus der arteria hepatica. Ein kompliziertes System von Sphinkter- und Drosselrichtungen ermöglicht es dem unter niedrigem Druck stehenden Pfortaderblut, in die unter arteriellem Druck der arteria hepatica stehende Leberstrombahn einzudringen und sich zusammen mit dem Blut der arteria hepatica in die Sinusoide zu ergießen. Zwischen den beiden Zuflußgebieten bestehen interlobäre praesinusoidale Verbindungen, welche bei portaler Hypertension besondere Bedeutung erlangen, ebenso wie die intrahepatischen Kollateralverbindungen zwischen vena portae und den Lebervenen. Strömungsmessungen haben ergeben, daß der Blutfluß durch die arteria hepatica starken Schwankungen unterworfen ist. SCHWIEGK (1950) konnte zeigen, daß zwischen dem portalen und dem arteriellen Blutstrom eine Abhängigkeit besteht, und zwar erfolgte auf einen vermehrten Zustrom aus der Pfortader ein verminderter Zustrom aus der arteria hepatica und umgekehrt.

Druckkomponenten im Pfortaderkreislauf

Nach EISENBURG (1971) wird der Druck im Pfortadersystem durch

fünf voneinander abhängige Komponenten bestimmt:

1. vom intrahepatischen Leber-Widerstand,
2. vom Durchmesser und Tonus des portalen Gefäßbaumes,
3. von Volumen und Druck des dem Pfortadersystem zufließenden Blutes,
4. von Anzahl und Fassungsvermögen der zum Systemkreislauf führenden Kollateralgefäße,
5. vom Druck im zentralen Venensystem (untere Hohlvene), der sich rückläufig über die Lebersinusoide und Kollateralgefäße dem portalen System mitteilen kann.

FORMEN DER PORTALEN HYPERTENSION

Der normale Pfortaderdruck beträgt 5 - 10 cm Wassersäule. Auf zweierlei Art und Weise kann es zu einer Druckerhöhung im Pfortadergebiet bis auf 50 - 60 cm H₂O kommen (EKMAN und SANDBLOM, 1954), und zwar entweder durch vermehrten Blutzufuß = Volumenhochdruck oder durch eine Störung des Blutabflusses = Widerstandshochdruck.

Volumenhochdruck

Ein gesteigerter Zufluß ist äußerst selten, kann jedoch z.B. durch arterio-venöse Fisteln in der Milz bedingt sein. Im Gegensatz zur angelsächsischen Schule (HSIA und GELLIS, 1955), in der als Ursache für einen portalen Hochdruck praktisch nur Abflußbehinderungen angenommen werden, weisen andere Autoren darauf hin, daß auch eine Milzerkrankung als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden muß (FELKEL und FREISLEDERER, 1958). Der Schleusenmechanismus der Milz, der physiologischerweise beim Schock als arteriovenöser Shunt auftritt, funktioniert bei verschiedenen Splenomegalien (z.B. hervorgerufen durch Leukämie, Reticulose) nicht mehr, so daß die erkrankte Milz selbst dauernd wie eine arterio-portale Fistel wirkt (STREICHER und SCHLOSSER, 1963).

Als weiterer Mechanismus wird eine Erhöhung des Blutförderdruckes in der Milz diskutiert. Auf dem Boden eines entzündlich-infektiösen Prozesses kann es zur Pulpahyperplasie mit vermehrtem Blutzufuß zur Pfortader kommen (FISI, CACIARI

CAVALLI, NIGRO und PATRASSI, 1963).

In verschiedenen Publikationen (MARKOFF, 1954, EWERBECK, 1965) wird eine nervöse Regulationsstörung für eine sog. primäre essentielle Pfortaderhypertonie verantwortlich gemacht. Es soll dabei zu Spasmen der Pfortadermuskulatur kommen. SHALDON konnte im Pfortaderblut bei portaler Hypertension eine 50 - 100fach höhere Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin nachweisen, die bei Entstehung und Aufrechterhaltung der Druckerhöhung eine Rolle spielen könnten (EWERBECK, 1965).

Widerstandshochdruck

Meistens ist die portale Hypertension durch einen gestörten Blutabfluß bedingt. Je nach Lokalisation der Blockade unterscheidet man zwischen prae-, intra- und posthepatischem Block.

Post- oder suprahepatischer Block

Im Kindesalter wird er fast nie beobachtet. Bei diesem Krankheitsbild ist der Abfluß des Blutes nach Passage der Leber behindert. Ursachen sind Herzinsuffizienz, konstrictive Pericarditis, angeborene Lebervenenstenose, Endophlebitis hepatica obliterans (Budd-Chiari-Syndrom) oder übergreifende Krankheitsprozesse aus der Nachbarschaft, z.B. Tumordinvasionen.

Intrahepatischer Block

Bei intrahepatisch bedingtem Pfortaderhochdruck kann zwischen prae- und postsinusoidalem Verschuß unterschieden werden (EWERBECK, 1965, EISENBURG, 1971, STREICHER, 1971).

Der praesinusoidale Block bei kongenitaler Leberfibrose, Morbus Boeck, Morbus Wilson und bei der Schistosomiasis, einem Parasitenbefall der Leber, wird durch die periportale Bildung von fibrösem Gewebe als Folge spezifischer oder unspezifischer Reize charakterisiert. Außerdem ist in diese Gruppe die primäre biliäre Zirrhose einzureihen, die nach SHERLOCK (1974) besser als chronische, nicht eitrige destruktive Cholangitis zu bezeichnen wäre, da die für eine Zirrhose charakteristische knotige Regeneration erst spät auftritt,

die Anzeichen einer portalen Hypertension jedoch schon früh zu beobachten sind; die dafür verantwortlichen Mechanismen dürften in einer Läsion der Portalfelder, sowie einer Verengung oder zellulären Infiltration der Sinusoide zu sehen sein. Am Rande sei erwähnt, daß es bei einer Langzeitbehandlung mit Arsen (z.B. bei Patienten mit Psoriasis) über eine Fibrosierung und Sklerosierung der Portalvenenäste innerhalb der Leber ebenfalls zur Ausbildung eines praesinusoidalen Hindernisses kommen kann.

Der postsinusoidale Verschuß ist zumeist Folge einer schweren Leberparenchymschädigung, wird also in der Hauptsache hervorgerufen durch chronische Hepatitiden und Zirrhosen. Veränderungen in der Organarchitektur, verstärkter arterieller Zufluß zur Leber auf Kosten des Portazufusses, Öffnung praesinusoidaler Shuntverbindungen zwischen Arterie und Pfortader (EWERBECK, 1965) und vegetativ-nervös bedingte Spasmen des extra- und intraorganischen Gefäßnetzes (DOLECKIJ und AKOPJAN, 1973) führen zu einer Druckerhöhung im portalen System.

Autor	Block intrahep.	Block praehep.	sonstige	gesamt
Voorhees et al. (1964)	40	58		98
Hsia Gellis (1955)	22	21		43
Wilson Robinson Hacking (1969)	4	10		14
Farge (1965)	36	80	7	123
Walker (1962)	15	28		43
Müller-Wiefel (1968)	6	16		22

Tabelle I Verteilung intra- und extrahepatischer Verschlüsse im Kindesalter

Nach STREICHER (1971) wäre es richtiger, in diesen Fällen von einem sinusoidalen Block zu sprechen, da für die Strombahnostrukturen wahrscheinlich nicht die Regenerationsknoten der zirrhotischen Leber, sondern eine Veränderung und Sklerosierung der Sinus verantwortlich ist.

Als intrahepatisch postsinusoidale Abflußstörung wäre noch die veno-occlusive Krankheit zu nennen, die im westindischen Raum und anderen tropischen Gegenden auftritt und bei der es durch alimentäre Vergiftung mit den Blüten der *Crotalaria fulvea* zu einem Verschuß der kleinen Lebervenen kommt (SHERLOCK, 1962, LIEHR und KASPER, 1975).

In die Gruppe der durch Hepatitiden und Zirrhosen hervorgerufenen Verschlüsse fallen etwa 90 % der Erwachsenen mit portaler Hypertension, jedoch nur etwa 30 - 40 % der kindlichen Patienten. Kinder mit portaler Hypertension weisen häufiger einen praehepatischen Verschuß auf (s. Tab. I).

Praehepatischer Block

Bei diesem Krankheitsbild kommt es zu Strömungsbehinderungen des Blutes im Stamm der Pfortader oder in den ihn bildenden Wurzeln, wobei ein auf die Milzvene beschränktes Hindernis äußerst selten ist (AUVERT, 1959, DOLECKIJ und AKOPJAN, 1973). Die Ätiologie dieser Veränderungen ist schwer zu klären und gelingt in vielen Fällen überhaupt nicht. Verschiedene Faktoren werden angeführt.

AUVERT (1959) ist der Meinung, daß es sich in 80 % der Fälle um eine kongenitale Anomalie handelt und gibt eine prozentuale Verteilung der Lokalisation des Stops im Pfortadersystem an. Danach sind die Obliterationen an der Leberpforte und die Verschlüsse, die sich über die gesamte Pfortader und die proximalen Anteile der Milz- und Mesenterialvene erstrecken, selten (je 10 %). In den meisten Fällen (80 %) ist die gesamte Pfortader proximal ihrer zwei Hauptwurzeln obliteriert (s. Abb. 1A). Es können sich feine, varicös veränderte Gefäße, vor allem im

ligamentum teres hepatis, bilden, die den Block umgehen und distal davon wieder in die Pfortader oder in die Leberpforte einmünden. Diese Gefäße können sehr zahlreich sein, man spricht dann von einer "kavernösen Transformation" der Pfortader (s. Abb. 1B).

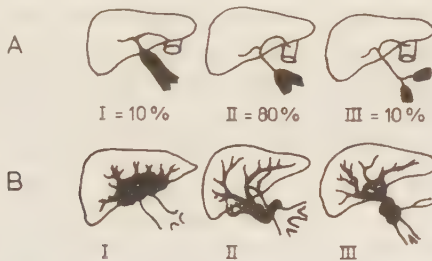


Abb. 1

Varianten angeborener Gefäßanomalien im Pfortadersystem (nach AUVERT, 1959)

AKOPJAN und DOLECKIJ (1973) konnten in ihrem Krankheitsgut von 77 Patienten mit extrahepatisch bedingter portaler Hypertension beobachten, daß bei 7 Patienten die normalen anatomischen Anlagen für das portale System fehlten, und bei 4 Patienten die pathologischen Veränderungen angeboren waren. Dennoch sind viele Autoren (z.B. SHALDON, 1962, SHERLOCK, 1962, DEVENS, 1969) der Ansicht, daß die Mehrzahl der Pfortaderverschlüsse nicht angeboren sondern erworben ist und daß die kavernöse Transformation den Versuch der Rekanalisation und Umgehung einer vorher verschlossenen Pfortader darstellt, wie es als Reaktion auf den Verschluß einer porto-cavalen Anastomose zu beobachten ist (SHERLOCK, 1962).

Als Ursachen für einen Pfortaderverschluß kommen folgende Mechanismen in Frage:

1. Übergreifen des physiologischen Obliterationsprozesses der Nabelvene auf die Pfortader;

2. Ausbreitung entzündlicher Prozesse unmittelbar nach der Geburt durch die offene Nabelvene zur Pfortader hin. Besonders die Nabelsepsis (VORHEES, 1964) steht hier im Vordergrund, aber auch die allgemeine Neugeborenensepsis wird angeführt (THOMPSON und SHERLOCK, 1964, 8 von 23 Fällen; AKOPJAN, 1973, 14 von 77);
3. Austauschtransfusionen mittels Nabelvenenkatheter, die in letzter Zeit besonders in den Vordergrund gerückt wurden (TIZARD, 1962, THOMPSON und SHERLOCK, 1964). Dabei liegt nach EHRENSPERGER (1973) die Ursache häufiger in der mechanischen Reizung des Gefäßendothels durch hypertone Infusionslösungen als im ascendierenden Infekt. Glücklicherweise sind diese schweren Komplikationen äußerst selten. Bei einer Untersuchung von THOMPSON und SHERLOCK (1964) konnte im Patientengut von 493 Kindern mit Umbilicalvenenkatheterisierung und 86 Kindern mit Neugeborenensepsis keine einzige Portalvenenthrombose nachgewiesen werden. Trotzdem erhöhen zu langes Liegenlassen des Katheters, Traumen bei der Katheterisierung und mehrmalige Austauschtransfusionen das Risiko (THOMPSON und SHERLOCK, 1964, EHRENSPERGER, 1973). OSKI und Mitarbeiter (1963) konnten bei 500 nachuntersuchten Kindern in 6 Fällen Anzeichen einer portalen Hypertension feststellen, WALKER (1962) bei 3000 Kindern nur einen einzigen Fall, während DEVENS und Mitarbeiter bei 202 Nachuntersuchungen keine eindeutigen Hinweise auf einen portalen Hochdruck (z.B. Oesophagusvarizen) fanden. Bei 78 Patienten wurden lediglich leichte Abweichungen festgestellt, wie Splenomegalie, Hepatomegalie, vermehrte Venenzeichnungen oder Leukopenie (DEVENS, FENDEL und MEISTER, 1969).
4. Entzündliche Prozesse aus der näheren, und nach Ansicht einiger Autoren auch aus der weiteren Umgebung der Pfortader, die durch Übergreifen Thrombosen im Portalsystem hervorrufen können: Peritonitis (MIKKELSEN, 1966), eitrige Appendicitis, Cholangitis, Pankreatitis (PALTIA und SULAMAA, 1955), Osteomyelitis, Otitis media (HSIA und GELLIS, 1955).

Weiterhin kommen als ätiologische Faktoren in Frage

- a) extreme Dehydration (MIKKELSEN, 1966),
- b) Blutkrankheiten, z.B. chronische myeloische Leukämie,
- c) operationsbedingte Traumen, z.B. durch Cholezystektomie (AKOPJAN und DOLECKIJ, 1973), und
- d) Obstruktionen durch einwachsende Tumoren oder vergrößerte Lymphknoten (PALTIA und SULAMAA, 1955).

In vielen Fällen kann die Ätiologie jedoch nicht geklärt werden (z.B. bei AKOPJAN und DOLECKIJ in 43 von 77 Fällen; bei THOMPSON und SHERLOCK in 22 von 47).

Der kombinierte Block

Eine kombinierte Form von extra- und intrahepatischem Block wird nicht häufig beobachtet (AKOPJAN, 1973: 6 von 259 Patienten mit portaler Hypertension). Dabei handelt es sich um die gleichzeitige Blockade der intra- und extrahepatischen Gefäßabschnitte des Pfortadersystems. Kommt es durch einen primär intrahepatischen Verschuß, hervorgerufen etwa durch eine chronische Hepatitis oder eine Leberzirrhose, zu einem portalen Hochdruck mit nachfolgender Überdehnung des portalen Venesystems, Strömungsverlangsamung, Blutstagnation, ja sogar Strömungsumkehr, sind die Voraussetzungen für die Bildung von Thromben gegeben. WANNAGAT (1963) konnte zeigen, daß diese Thrombenbildungen besonders im milznahen Abschnitt der vena lienalis zu finden sind. In seinem Bericht stehen 120 Thrombosierungen in diesem Abschnitt nur 17 im übrigen Pfortadergebiet gegenüber. Die Gründe dafür sind in den anatomischen Verhältnissen und im Kompensationsmechanismus der Milz zu suchen. Wegen der Druckerhöhung, hervorgerufen durch den intrahepatischen Block, wird der Blutstrom aus der Milz stark gedrosselt, so daß es in der Milzvene bis zur Einmündung der Mesenterialgefäße, die keinem solchen Drosselungsmechanismus unterliegen, zur relativ größten Blutstagnation kommt.

Schließt sich an diese Thrombosierungen dann eine cavernöse Transformation an, kann der Eindruck einer angeborenen Fehlentwicklung entstehen. Die dabei meist zu findenden

diffusen Gefäßwandsklerosen in der Milzvene oder Pfortader sprechen für die Deutung der hämodynamisch entstandenen Stenose (HUNT, 1956, EWERBECK, 1965).

AUSWIRKUNGEN DER FRAEHETATISCHEN BLOCKFORM

Der Kollateralkreislauf

Proximal der Blockade ist der portale Druck stark erhöht, etwa auf 25 - 40 mmHg (normal 5 - 10 mmHg) (WALKER, 1962), während er distal zwar ebenfalls höher als normal, jedoch immer niedriger als proximal ist (AKOPJAN und DOLECKIJ, 1973).

Eine natürliche Folge dieser Drucksteigerung ist die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes zum benachbarten zentralen Venensystem, wobei diese Shuntbildungen nie ausreichen, um den Pfortaderdruck auf normale Werte zu senken, da der erhöhte Druck den Stimulus zur Ausbildung dieses Kompensationsmechanismus darstellt (EISENBURG, 1971). Praedilektionsstellen für solche Shuntverbindungen sind die natürlichen portocavalen Anastomosen und jene Gefäßprovinzen, in denen die portalen Quellgebiete neben den Einzugsgebieten des Hohlvenensystems liegen. Am günstigsten ist nach DOLECKIJ und AKOPJAN (1973) der Blutabfluß über gastrooesophageale und retroperitoneale Venengeflechte. Aber auch Blutableitungen auf mesenterico-hämorrhoidalem Weg und nach Rekanalisation oder unphysiologischem Offenbleiben der vena umbilicalis über Bauchwandvenen zur oberen und unteren Hohlvene (caput Medusae bzw. Cruveilhier-von Baumgarten-Syndrom) oder über portopulmonale Anastomosen werden beobachtet. Neben diesem hepatofugalen bildet sich meist auch ein hepatopetaler Kollateralkreislauf aus, der das Pfortaderblut durch Rekanalisation des Verschlusses und Umgehung z.B. über die venae comitantes, zur Leber bringt. Die Venen dieses Ersatzkreislaufes stehen unter hohem Druck und erinnern oft an ein Hämangiom oder Kavernom (BAGGENSTOSS und WOLLAEGER, 1956, RÜSCH, 1965).

Blutungen

Eine lebensbedrohliche Komplikation bei der portalen Hypertension stellen die Blutungen aus Oesophagusvarizen, aber auch aus den Magen- und Darmvenen dar. Der Grund, warum die Blutungen fast ausschließlich aus dem terminalen Drittel der Oesophagusvarizen erfolgen, obwohl die zahlreichen intraabdominalen Kollateralgeflechte unter dem gleichen Überdruck stehen, war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die häufig geäußerte Vermutung, eine peptische Andauung könnte die Blutungen auslösen (HEGEMANN, 1956, EWERBECK, 1965, STREICHER, 1971) konnte nie dokumentiert werden (STELZNER, 1971). ORLOFF und THOMAS (1963) konnten in einem Erwachsenenpatientengut mit blutenden Oesophagusvarizen nur in 5 % makroskopisch oder mikroskopisch eine peptische Oesophagitis nachweisen. STELZNER und LIERSE (1968) wiesen darauf hin, daß die Ursache für die Vulnerabilität in der Anatomie dieses Oesophagusabschnittes zu suchen sei. Der Abschluß der terminalen Speiseröhre ist als Dehnverschluß charakterisiert. Er ist bedingt durch die besonders apolare Schraubenstruktur des Muskelmantels und durch die Topographie des Venensystems. Die Venen verlaufen hier nicht wie ober- und unterhalb dieses Abschnittes unter der Muscularis mucosae, sondern direkt unter dem Epithel des Oesophagus. Sie geben hier keine transmuskulären Gefäße ab mit dem Ergebnis, durch pralle Füllung die Abdichtung des Oesophaguslumens zu beenden. Während des Schluckaktes wird nun einerseits das Blut in den Varizen dem Stau entgegengedrückt, andererseits wird durch den dabei unwillkürlich gemachten Vasalvaversuch der Portadruck gesteigert, so daß die überdehnten Venenwände zum Platzen gebracht werden können. Über den unmittelbar die Blutung auslösenden Faktor gibt es noch weitere Hypothesen in der Literatur. So wird eine mögliche Beziehung zwischen Infektionen des Respirationstraktes und nachfolgenden Blutungen diskutiert (POTTS, 1959, MIKKELSEN, 1966, WILSON, ROBINSON und HACKING, 1969). Ob dabei auftretende Hustenanfälle (MIKKELSEN), lokale bakterielle Entzündungen (POTTS) oder die Gabe von Salicylpräparaten gegen fieberige Infektionen (WILSON

HACKING und ROBINSON; MIKKELSEN) eine auslösende Rolle spielen, ist unklar.

Veränderungen der portalen Hämodynamik

Durch Verschluß und Druckerhöhung wird die Hämodynamik im portalen System entscheidend verändert. Der Durchmesser der Pfortader und der Milzvene wird größer (EKMAN, 1957), Wandverdickungen können sich ausbilden ("Arbeitshypertrophie" nach EWERBECK, 1965) und der Blutstrom verlangsamt sich. EKMAN wies diese Verlangsamung mit dem Flow-meter nach, AKOPJAN und DOLECKIJ mit der Methode der rekto-pulmonalen Ätherzeit. Mit Hilfe von Rheohepatogrammen konnten AKOPJAN und DOLECKIJ zeigen, daß die Blutfüllung der Leber bei Kindern mit praehepatisch bedingter portaler Hypertension zwar keine Abweichung von der Leberfüllung normaler Kinder im absoluten Wert aufwies, daß jedoch die Minderdurchblutung via Pfortader durch eine Mehrdurchblutung über die arteria hepatica ausgeglichen wird. Die Autoren sprechen daher von einer Insuffizienz der portalen und einem Überwiegen der arteriellen Komponente des Leberkreislaufes.

Versuche mit Ratten, bei denen durch Anlegen eines Quellstoffringes um die Pfortader der portale Blutstrom gedrosselt wurde, haben in letzter Zeit ergeben, daß - abhängig von der Größe des Shuntvolumens und unabhängig vom portalen Druck - noch zusätzliche Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Leberdurchblutung auftreten. Das Herzzeitvolumen erhöht sich nach Anlegen des praehepatischen Blocks signifikant, und zwar durch

1. Zunahme des Blutvolumens,
2. Steigerung der Herzleistung und
3. Verkürzung der zirkulatorischen Teilstreckenzeit, d.h. durch schnelleren Blutumlauf, wahrscheinlich hervorgerufen durch Eröffnung arterio-venöser Anastomosen - intrapulmonal und in der Peripherie - wobei vasoaktive durch die Leberumgehung mangelhaft abgebaute Substanzen (z.B. Histamin) eine Rolle spielen.

Nach Ausbildung ausreichender hepatopetaler Kollateralen und nachfolgender Verminderung des portalen Shuntvolumens kehren Blutvolumen und damit Herzzeitvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück (LIEHR, GRÜN, THIEL und BRUNSWIG, 1973).

Dieses "hyperzirkulatorische Syndrom" ist bei Patienten mit Leberzirrhose bereits nachgewiesen und kann, besonders nach porto-cavaler Dekompressionsbehandlung zum akuten Herzversagen führen (EISENBURG, 1971).

Stauung vorgeschalteter Organe

Die Stauung im Pfortadersystem wirkt sich auch auf vorgeschaltete Organe aus,

1. auf den V e r d a u u n g s t r a k t , demzufolge Meteorismus sowie Verdauungs- und Resorptionsstörungen auftreten können (EISENBURG, 1971),
2. vor allem auf die M i l z , deren Depotfunktion im Portalkreislauf schon erwähnt wurde. Bei der portalen Hypertension versucht nun die Milz dieser Aufgabe in verstärktem Maße nachzukommen und die Stauung im Pfortadersystem abzufangen. Dies führt zu einer Arbeitshypertrophie, die sich als Milztumor manifestiert, wobei nach EISENBURG das Ausmaß der Milzvergrößerung wesentlich von der Höhe des Pfortaderdruckes und dem Rückstau dieses Druckes in die Milz abhängig ist. Infolge der Stauung und des Mechanismus der Drosselung des arteriellen Blutzustromes zur Milz bei Druckzunahme im portalen System (s.o.) kommt es zur Hypoxämie mit Ansammlung von Stoffwechselendprodukten, so daß nach der Hypertrophie der Kapsel und des Trabekelapparates eine bindegewebige Umwandlung der Milz, die Fibroadenie eintritt (hämodynamische Milzdekompensation nach EWERBECK). Eine derart veränderte Milz hat auch Einfluß auf das Blutbild des Patienten. Anämien, Leukopenien und Thrombozytopenien sind Ausdruck dieses H y p e r s p l e n i s m u s . Es werden durch die hyperaktive Milz die zellulären Blutbestandteile vermehrt filtriert und abgebaut, weshalb in solchen Milzen häufig größere Kalkeiseninkrustate gefunden werden. Ein zweiter Faktor wird in diesem Zusammenhang

(JAMRA, 1950, JOHANSEN, 1954) angeführt und zwar die vermehrte Reifungs- und Ausschwemmungshemmung der Zellen im Knochenmark, wahrscheinlich hervorgerufen durch den verstärkten Abbau von im Blut kreisenden knochenmarksstimulierenden Substanzen durch die hyperaktive Milz oder durch den erhöhten Blutspiegel eines Knochenmarkhemmstoffes, der unter normalen Verhältnissen in der Leber inaktiviert wird (FRANK, 1916, BOCK und FRENZEL, 1938). Diese Reifungshemmung manifestiert sich im Blutbild durch eine "Linksverschiebung", d.h. eine Zunahme von unreifen Zellen.

Ascites

Über die Häufigkeit eines A s c i t e s . bei praehepatischem Block gehen die Berichte und Meinungen in der Literatur weit auseinander. Einig sind sich die meisten Autoren darin, daß ein Pfortaderhochdruck allein keinen Ascites zur Folge hat (MARKOFF, 1954, SANDBLOM, 1956, HEINRICH, 1957, WALKER, 1962, EISENBURG, 1971, AKOPJAN, 1973). Dieser Tatbestand wurde durch Tierversuche, in denen ein Hochdruck keinen Ascites hervorrufen konnte, untermauert.

Als Ursache werden viele Faktoren angegeben:

1. Pfortaderhochdruck, besonders wenn er durch einen postsinusoidalen Verschuß hervorgerufen wird. Die Behinderung des venösen Abflusses führt zu einer Erhöhung des hydrostatischen Druckes und damit zum "Abfiltrieren" der serösen Flüssigkeit;
2. eine gestörte Leberfunktion und als Folge davon ein Absinken der Albumine im Plasma, was zu einem erniedrigten kolloidosmotischen Druck und damit zu einer Erschwerung der Rückresorption von Flüssigkeit in den venösen Schenkeln der Kapillaren führt;
3. Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, hervorgerufen durch einen Überschuß von Aldosteron und antidiuretischem Hormon;
4. eine erhöhte Kapillarpermeabilität für Eiweißkörper und
5. eine gesteigerte innerhepatische Lymphproduktion in Verbindung mit einer Insuffizienz der ableitenden Gefäße, was zum Übertritt der Lymphe von der Leberoberfläche in den Bauchraum führt.

Je nach Standipunkt der Autoren werden die verschiedenen Faktoren als entscheidend herausgestellt.

SANDELOM, WALKER und AKOPJAN sind der Meinung, daß beim praehepatischen Block so gut wie nie eine Ansammlung seröser Flüssigkeit im Bauchraum zu beobachten ist; WALKER ist darüber hinaus der Meinung, daß es dazu nur auf dem Boden eines aktiven phlebitischen Prozesses im Pfortadersystem kommt. MARKOFF und HENNRICH sehen den Ascites als Spätsymptom bei einer praehepatisch bedingten Hypertension an, wobei MARKOFF den Zusammenhang mit vorausgegangenen Blutungen betont.

Im Gegensatz dazu betrachten CLATHWORTHY und BOLES (1969) den Ascites bei dieser Patientengruppe als ausgesprochenes Frühsymptom und schließen sich der Meinung von MIKKELSEN (1966) an, daß die Ursache dafür in der noch mangelhaften Entwicklung der Kollateralzirkulation zu suchen ist. MIKKELSEN konnte in 11 von 13 Fällen frühzeitig einen Ascites beobachten, der wieder verschwand, bevor die erste Blutung aus Varizen auftrat.

Auch andere Autoren wiesen auf die verschieden starke Ausbildung von Kollateralen als determinierenden Faktor bei der Ascitesentstehung hin. Nach MARKOFF (1954) tritt bei Kranken mit großer Ascitesbildung der abdomino-thorakale Kollateralkreislauf in den Hintergrund und BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER (1956) berichten in ihrer Patientenstudie nach Ausschluß aller Fälle, bei denen irgendein weiterer Grund als das alleinige Bestehen eines praehepatischen Blockes entdeckt werden konnte, daß bei den 5 Patienten mit Ascites eine deutlich weniger ausgeprägte hepatopetale Kollateralzirkulation (akzessorische Portalvenen, portoportale Anastomosen) vorhanden war, als bei den 10 Patienten ohne Ascites.

Leberumgehung

Der Block innerhalb des Portalsystems hat jedoch nicht nur auf Grund der Druckerhöhung schwerwiegende Folgen für den Organismus, sondern auch auf Grund der Leberumgehung des portal anflutenden Blutes.

Autoren wie WALKER (1962), JONES (1963), STREICHER (1971) und EISENBURG (1971) beschreiben einen Zusammenhang zwischen portaler Hypertension und Ulcera in Magen und Duodenum. Der verantwortliche Mechanismus ist noch nicht geklärt. Als mögliche pathogenetische Faktoren werden genannt

- a) die durch den Leberbypass verminderte Inaktivierung von Histamin oder anderen Substanzen, die die Magensaftsekretion fördern,
- b) eine Funktionsminderung der Leber (Histaminase!) und
- c) die Devitalisierung der Schleimhaut bei venöser Stase (EISENBURG, 1971).

Die Mehrzahl der Autoren berichtet zwar von einem Zusammenhang zwischen Ulcus und Leberzirrhose (intrahepatischer Block), jedoch auch auf dem Boden eines praehepatischen Blockes wird das Auftreten von Ulcera beschrieben (KALK, 1952, JONES, 1963).

Als weitere Komplikation sei an dieser Stelle die hepatoportale Enzephalopathie erwähnt. Ganz allgemein versteht man darunter die Summe aller neurologischen und psychischen Manifestationen einer auf biochemischer Basis gestörten Gehirnfunktion (EISENBURG, 1973). Das Spektrum der Veränderungen reicht von leichten Formen wie zeitweiliger Müdigkeit und Schwerbesinnlichkeit über Bewußtseinsstörungen, Hyperreflexie, "flapping tremor" bis zur schwersten Form, der tiefen Bewußtlosigkeit (schweres Lebercoma). Die Symptome treten in mannigfaltigen Kombinationen und Stärkegraden auf und sind oft reversibel.

Hauptursache für die gestörte Gehirnfunktion ist die mangelhafte Entgiftung des Pfortaderblutes auf Grund einer schweren Lebererkrankung mit starker Verminderung funktionstüchtiger Hepatozyten, oder auf Grund einer Umgehung der Leber über intra- oder extrahepatische, spontan oder operativ geschaffene porto-systemische Kollateralen. Dadurch können zerebral toxisch wirkende Substanzen, die aus dem Intestinum stammen, ohne vorherige Leberpassage das Gehirn erreichen. Schon 1893 konnte FAWLOW zeigen, daß bei Hunden mit experimentell angelegter Eck'scher Fistel (portocavale Anastomose) "Fleischintoxikations-

symptome" auftraten; d.h. diese Hunde verweigerten zunehmend die Nahrung, wurden somnolent und ataktisch, bekamen oft tonisch-klonische Krämpfe und starben in tiefer Bewußtlosigkeit.

Als endogen oder primär wird das Koma bezeichnet, wenn es durch akute diffuse Leberzellnekrosen hervorgerufen wird (z.B. durch akute dystrophische Virushepatitis). Von Leberumgehungskoma oder exogenem (sekundärem) Koma (= portocavale Encephalopathie) spricht man, wenn die Leberfunktion zwar zur Verstoffwechselung des Blutes ausreichen würde, aber zu wenig Pfortaderblut die Leber erreicht (Kollateralkreislauf) oder ihre Entgiftungskapazität temporär überschritten wird, z.B. durch übermäßige Zufuhr von Eiweiß.

Mischformen dieser beiden Komaarten kommen häufig vor, z.B. bei einem akuten dystrophischen Schub einer Leberzirrhose etwa nach einer Anastomosenoperation.

Die pathophysiologischen Vorgänge, die zur Einschränkung der Gehirnfunktion führen, sind nur teilweise bekannt. Der Grundmechanismus besteht in einer Behinderung des oxidativen Stoffwechsels der Gehirnzellen. Wichtigste Substanz unter den zerebral toxisch wirkenden Stoffwechselmetaboliten, die bei ungenügender Entgiftung in der Leber verstärkt ins Gehirn gelangen, ist das Ammoniak. Hauptbildungsstätte ist der Verdauungskanal. Enzyme bakterieller oder nichtbakterieller Herkunft setzen das Ammoniak aus dem stickstoffhaltigen Substrat im Darm frei, über das Pfortaderblut gelangt es in die Leber, wo es normalerweise zu 80 % im Krebs-Henseleit'schen Zyklus unter Energieaufwand zu ungiftigem Harnstoff metabolisiert wird. Bei mangelnder Entgiftung in der Leber gelangt nun verstärkt Ammoniak ins Gehirn und greift störend in den oxidativen Stoffwechsel der Gehirnzellen ein, wahrscheinlich durch Verminderung von α -Ketoglutarat, einem wichtigen Baustein des Tricarbonsäurezyklus; α -Ketoglutarat wird unter Aufnahme von Ammoniak über Glutaminsäure zu Glutamat metabolisiert und steht aus diesem Grund nicht mehr in ausreichender

Menge zur Energiegewinnung zur Verfügung. Ein zweiter Vorgang begünstigt den Übertritt des Ammoniak aus dem Blut in die Gehirnzellen, die hypokaliämische Alkalose, die bei diesen Patienten infolge einer Störung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes (durch Erbrechen, Blutungen, sekundären Hyperaldosteronismus) auftreten kann.

Ammoniak liegt bei normalem Blut-pH von 7.4 zum größten Teil als Ammoniumion vor, das infolge seiner guten Wasserlöslichkeit schlecht zellmembranpermeabel ist ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$). Bei zunehmender Alkalose (Verminderung von extrazellulärem K^+ wird ausgeglichen durch Austreten von intrazellulärem K^+ im Austausch gegen extrazelluläres Na^+ und H^+ , was eine Erhöhung des pH extrazellulär und eine Erniedrigung intrazellulär zur Folge hat) liegt

1. mehr gasförmiges, gut zellgängiges NH_3 im Blut vor (durch Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichts zugunsten von NH_3) und kann
2. durch den vergrößerten pH-Gradienten zwischen den beiden Kompartimenten verstärkt NH_3 in die Gehirnzellen diffundieren (CHILD, 1964, EISENBURG, 1973).

KAILK und WILDEHIRT (1963) stellen nicht die NH_4 -Intoxikation bei der Auslösung eines Komas nach Anastomosen-Operationen in den Vordergrund, sondern die Störungen im Wasser- und Elektrolyt-Haushalt mit vermutlichem Hirnödem.

Bei Kindern mit praehepatischem Block werden, wie schon erwähnt, diese Vorgänge kaum manifest, aber eine dauernde, wenn auch geringfügige Erhöhung von stickstoffhaltigen Substanzen im Blut könnte eine normale geistige Entwicklung beeinträchtigen. Größere Bedeutung haben diese Probleme nach Anlegen eines Shunts zur Erniedrigung des portalen Hochdruckes.

MANIFESTATIONEN DER PRAEHEPATISCHEN BLOCKFORM

Das Unberechenbare an dieser Krankheit ist, daß sie sich in sehr vielen Fällen aus heiterem Himmel bei vermeintlicher Gesundheit des Kindes mit einer lebensbedrohlichen Varizenblu-

tung manifestiert. Tabelle II zeigt, daß Varizen in allen Fällen nachgewiesen werden konnten, ebenso eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Splenomegalie. Blutungen traten im Verlauf der Krankheit fast bei allen Kindern auf, die anderen Symptome wie Hypersplenismus, Ascites, abdominelle Beschwerden und leichte Hepatomegalie sind mehr fakultativ.

Als Erstsymptome werden im allgemeinen Blutungen und Milztumoren beobachtet. Auf die Bedeutung des Ascites als mögliches Frühsymptom und seinem Verschwinden nach genügender Ausbildung des Kollateralkreislaufes wurde schon hingewiesen (MIKKELSEN, 1966, OHLATHWORTHY und BOLES, 1969). Der Zeitpunkt der Erstmanifestation liegt meist vor dem 10. Lebensjahr (EKMAN und SANDBLOM, 1954, HSIA und GELLIS, 1955, PALTIA und SULAMAA, 1955, WALKER, 1962, MIKKELSEN, 1966, WILSON et al. 1969).

Eine interessante Beobachtung beschreiben VOORHEES et al. (1964). Diese Autoren teilen ihr Patientengut hinsichtlich der Altersverteilung bei der Erstmanifestation der Erkrankung in zwei Gruppen. 26 Patienten litten in frühester Kindheit unter unspezifischen abdominalen Beschwerden, wie z.B. Verdauungsstörungen, 28 Patienten waren in diesem Zeitraum beschwerdefrei. Das Durchschnittsalter bei der Erstblutung lag in der ersten Patientengruppe bei 3.3 Jahren, in der zweiten Gruppe bei 7.7 Jahren (siehe auch Tab. II).

DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN

Neben den allgemeinen Hinweisen (Symptome der Grundkrankheit) gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, die Diagnose zu objektivieren:

I. Nachweis des portosystemischen Kollateralkreislaufes

1. Als Ausdruck abdominalen Umgehungen zur oberen und unteren Hohlvene können eventuell ein caput Medusae oder vermehrte Venenzeichnungen am Stamm auftreten.
2. Laparoskopischer Nachweis der gestauten Kollateralgefäße.

Autoren	Blutungen	Splenomegalien	Erstsymptom	Alter bei Erstmanifestation
Vorhees et al. (1964)	56 von 58		"oft Blutung"	Durchschnittsalter in Gr. I 7,7 Jahre in Gr. II 3,8 Jahre (siehe Text)
Walker (1962)	28 von 28	28 von 28	"gewöhnlich Blutung"	21 Patienten vor dem 10. Lebensjahr
Mikkelsen (1966)	18 von 18		10x Blutung 3x Splenomegalie 5x Ascites	zwischen 6 Wochen und 11 Jahren
Ekman und Sandblom (1954)	40 von 43	"meist"	"meist Blutung"	zwischen 1 und 13 Jahren Durchschnitt 6,6 Jahre
Müller-Wiefel (1968)	16 von 16		11x Blutung 4x Splenomegalie 1x ungeklärte Temperaturen	
Sherlock (1962)	43 von 47	47 von 47		
Hsia und Gellis (1955)	19 von 21	21 von 21	8x Blutung 4x Splenomegalie 7x Blutung + Splenomegalie	zwischen 1 und 9 Jahren
Paltia und Sulamaa (1955)	20 von 24	24 von 24		zwischen 4 und 10 Jahren
Wilson et al. (1969)	10 von 10	10 von 10	7x Blutung 3x Splenomegalie	zwischen 4 Monaten und 7 Jahren

Tabelle II Manifestationszeitpunkt und Symptome der praehepatisch bedingten portalen Hypertension im Kindesalter

7. Darstellung der Oesophagusvarizen.

Eine den Patienten wenig belastende Methode ist die röntgenologische Oesophagusbreipassage mit Barium, bei der sich die Varizen deutlich als Füllungsdefekte im Schleimhautrelief darstellen. Die Treffsicherheit liegt im Durchschnitt bei 70 % (EKMAN und SANDBLOM, 1954, HSIA und GELLIS, 1955, SHALDON, 1962, WILSON et al. 1969, EISENBURG, 1971). Können die Varizen mit Hilfe dieser Methode nicht eindeutig nachgewiesen werden und besteht der Verdacht auf eine portale Hypertension, so muß eine Oesophagoskopie vorgenommen werden, bei der die Treffsicherheit nach EISENBURG (1971) 90 % beträgt.

4. Nachweis des intraabdominalen Kollateralkreislaufes.

Mittels Kontrastmittelinjektion in das portale Gefäßsystem mit anschließenden Serienröntgenaufnahmen können der extra- und intrahepatische Pfortaderkreislauf, Varizengeflechte und die Lokalisation des Verschlusses beurteilt werden.

Verschiedene Verfahren sind angegeben worden:

a) Direkte Splenoportographie (perkutane Milzpunktion). Nach Einführung durch ABEATICI und CAMPI im Jahre 1951 wurde diese Methode vielfach verbessert und ist wohl die gebräuchlichste bei der praeoperativen Diagnostik der portalen Hypertension. Zur Technik finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben (HEGEMANN und ZENKER, 1956, SHALDON, 1962, CHILD, 1964, RÜSCH, 1964, SCHULZ et al. 1974, usw.).

Zur komplikationslosen Anfertigung von Angiogrammen bedarf es allerdings gewisser Mindestleistungen des Blutgerinnungssystems:

Thrombozyten 80.000 - 100.000/mm³

Quickwert > 50 %

wobei nicht beide Werte gleichzeitig an der unteren Grenze liegen dürfen (KLEIN, 1976).

Weitere Voraussetzungen sind sofortige Operations- und Transfusionsmöglichkeit zur Beherrschung eventuell eintretender Komplikationen (z.B. Milzriß).

Größe und Lage der Milz werden mit Hilfe der Szintigraphie bestimmt. Die Einstichstelle liegt in der mittleren Achillarlinie meist im 9. oder 10. Intercostalraum, bei stark vergrößerten Milzen unterhalb der 12. Rippe. Im Vollnarkose (bei Kindern unerlässlich) und Atemstillstand erfolgt die Funktion der Milz mit einer Splenoportographie-Nadel mit Mandrin und flexibler Kanüle. Es wird versucht, die Nadel in der Längsachse der Milz möglichst nahe an den Hilus zu bringen. Diese Lage verspricht ein Minimum an Verletzungsgefahr für die Milz und ein schnelles Abfließen des Kontrastmittels. Je nach Milzgröße und Patientengewicht werden innerhalb von 3-4 Sekunden etwa 10 - 20 ml eines 60%igen Kontrastmittels injiziert. Nach Injektion von ca. 50 % des Kontrastmittels werden über eine Zeitdauer von mindestens 15-20 Sekunden Serienaufnahmen in unterschiedlicher Folge angefertigt (KLEIN, 1976).

Nach PATRASSI (1965) lassen sich bei einem praehepatischen Block mittels Splenoportographie schematisch fünf mögliche radiographische Bilder aufzählen:

1. auf den Milzhilus beschränkter Verschuß mit eventueller bogenartiger kollateraler Zirkulation und Wiederauffüllung des Portalstammes;
2. Verschuß der vena splenica oberhalb der Einmündung der coronaria ventriculi mit Ausbildung von Kollateralen über die spleno-renalen und paravertebralen Venenäste oder über die gastricae breves und wieder über die coronaria ventriculi;
3. Verschuß des splenoportalen Stammes bis zu oder über die Einmündung der coronaria ventriculi hinaus mit fehlender Füllung der Porta, Fehlen des Hepatogrammes und Entwicklung von spleno-renalen und paravertebralen Kollateralen;
4. Verschuß des splenoportalen Stammes unterhalb der coronaria gastrica mit Ableitung des gesamten Milzblutes in den gastro-oesophagealen Kreislauf;
5. Rekanalisierung eines portalen Thrombus mit Ausbildung des klassischen Bildes der portalen Kavernomatose.

b) Direkte (operative) Mesenterico-Portographie:

Über eine kleine obere mediane Laparotomie kann ein Mesen-

terialvenenast aufgesucht werden. Nach Verschieben eines Katheters bis zum Mesenterialvenenhauptstamm erfolgt die Injektion des Kontrastmittels (ENGERT et al., 1974).

c) Indirekte Splenoporto- und Portographie:

Mittels transfemorale Kathetereinführung wird das Kontrastmittel in die arteria lienalis oder in die arteria mesenterica superior appliziert (SCHULZ et al., 1974). In der venösen Phase wird die Pfortader bei genügender Kontrastmittelinjektion sichtbar. Bei Kindern führt diese Methode wegen der relativ geringen Kontrastmittelaufnahmekapazität des arteriellen Gefäßbettes und dem dadurch bedingten verminderten venösen Angebot nur zu einer schwachen Kontrastierung der Pfortader (KLEIN, 1976).

d) Omphaloportographie in Einzelfällen:

Nach Wiedereröffnung der Nabelvene durch vorsichtiges Bougieren kann ein Katheter eingeführt und bis in den Pfortaderstamm vorgeschoben werden (WIRBATZ et al., 1968).

Die beiden letztgenannten Verfahren sollten nur bei splenektomierten Patienten zur Anwendung kommen (KLEIN, 1976).

II. Messung des erhöhten Pfortaderdruckes

1. Direkte Messung bei geöffnetem Abdomen mittels Punktion einer Vene des Portalsystems (HEGEMANN und ZENKER, 1956, EKMAN, 1957).
2. Im Zusammenhang mit der Splenoportographie kann der intra-splenische Druck mittels Steigrohr gemessen werden, wobei die Ergebnisse nicht immer mit den intraoperativ gemessenen Werten übereinstimmen (ENGERT, KLEIN, 1976).
3. Messung des Lebervenenverschußdruckes (LVVD)
Unter Röntgenkontrolle wird von der vena femoralis oder der Axillarvene aus ein Katheter über die vena cava in eine Lebervene vorgeschoben, bis das Lumen eines kleinen intrahepatischen Gefäßes vollständig verschlossen ist (Kontrolle durch Kontrastmittelinjektion). In dieser Okklusionsstellung bildet sich, hämodynamisch gesehen, ein geschlossenes System zwischen der Spitze des Katheters

und den Lebersinusoiden aus. Der gemessene Druck entspricht dem Druck in den Leberkapillaren, der dem Einfluß des Portaldruckes unterliegt. Nach Zurückziehen des Katheters um ein kurzes Stück erfolgt die Messung des "freien Lebervenen-druckes" (LVD), der beim Gesunden im Durchschnitt nur 1.9 mmHg niedriger ist als der Verschlußdruck (ENERBECK, 1965). Mit dieser Methode lassen sich nur dann erhöhte Drucke messen, wenn das Hindernis im Portalsystem intrahepatisch-postsinusoidal oder posthepatisch lokalisiert ist; liegt der Block praesinusoidal, ist eine Aussage über die Höhe des portalen Druckes nicht möglich.

BÜTZOW, DÖRNER, OSSENBURG und BECKER (1974) haben in letzter Zeit eine Verbesserung in der technischen Durchführung angegeben. Sie schlagen vor, an Stelle eines Courmand-Katheters einen Swan-Ganz-Katheter zu verwenden, da mittels eines aufblasbaren Ballons an der Spitze dieses Katheters eine sichere Blockung der Lebervene stets beim ersten Versuch möglich ist.

4. Auf unblutige Weise können die portalen Druckwerte durch die Bestimmung der rektalen Ätherzeit nach NEWMAN, der jejunalen Ätherzeit nach D'ALMEIDA und der Acetylen-Resorptionsprobe nach HENNING abgeschätzt werden (HEGEMANN und ZENKER, 1956). Die Methoden basieren darauf, eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit im Pfortaderkreislauf nachzuweisen, indem die Zeitdauer gemessen wird, die Äther oder Acetylen benötigen, um vom Duodenum oder Rectum über die Leber in die Lunge zu gelangen. Von einer bestehenden Verlangsamung kann dann auf eine Druckerhöhung geschlossen werden. Wegen der Ungenauigkeit können diese Verfahren lediglich diagnostische Hinweise liefern und lassen keine sichere Objektivierung einer bestehenden portalen Hypertension zu.

DIFFERENTIALDIAGNOSE DER EINZELNEN BLOCKFORMEN

Anamnestische Erhebungen, Altersverteilung sowie Inspektions- und Tastbefunde können nur diskrete Hinweise auf die Lokalisation des Verschlusses geben. So ist z.B. die von HENNRICH (1957) vorgeschlagene Faustregel, große Milz, große Leber =

intrahepatischer Block - große Milz, normale Leber = extrahepatischer Block, mit Vorsicht anzuwenden, da auch bei praehepatischem Block durchaus eine Hepatomegalie vorliegen kann (WISIA und GELLIS, 1955): in 7 von 21 Fällen wurde eine vergrößerte Leber beobachtet. Auch auf dem Boden von Leberfunktionsproben und -biopsien, wie von vielen Autoren vorgeschlagen (MARKOFF, 1954, EKMAN und SANDBLOM, 1954, HEGEMANN und ZENKER, 1956, EWERBECK, 1965 u.a.) sollte eine Unterscheidung zwischen den Blockformen nicht vorgenommen werden (siehe nächstes Kapitel).

Eine sichere Differentialdiagnose gelingt

1. mit der Anfertigung von Angiogrammen, die nicht nur das Bestehen eines Verschlusses, sondern auch Lokalisation und Kollateralisation anzeigen und sogar bei genauer Betrachtung des Verschlusses der Blutsäule, der Erweiterung des Venenstammes oberhalb des Blockes und der Verteilung und Orientierung des Kollateralkreislaufes Rückschlüsse auf Ausdehnung und Grad des Blockes zulassen (PATRASSI et al., 1965).

2. mit dem Vergleich von Druckwerten, die an verschiedenen Stellen des portalen Systems gemessen werden können. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Vergleich des intrasplenischen Druckes mit dem Lebervenenverschlußdruck zu. Beim sinusoidalen (Zirrhose) sowie beim postsinusoidalen Block (z.B. Budd-Chiari) sind sowohl intra-splenischer Druck (Rückstau in die Milz) als auch Lebervenenverschlußdruck (Druckerhöhung innerhalb der Sinusoide und der kleinen Lebervenen) erhöht.

Beim praehepatischen und intrahepatisch praesinusoidalen Block (z.B. Leberfibrose) dagegen ist nur der intrasplenische Druck stark erhöht, während der LVVD fast normal oder subnormal ist. Auch der Vergleich zwischen Lebervenenverschlußdruck und freiem Lebervenenenddruck gibt diagnostische Hinweise. So ist beim Gesunden der Unterschied zwischen diesen beiden Druckwerten mit $1.9 \text{ mmHg} \pm 0.13 \text{ mmHg}$ relativ gering, während er bei Zirrhosen im Durchschnitt $6.6 \pm 1.62 \text{ mmHg}$ beträgt (EWERBECK, 1965) (siehe Tabelle III).

PATRASSI (1965) weist darauf hin, daß auf Grund der Messungen von Lebervenenverschluß- und intrasplenischem Druck sogar auf das jeweilige Stadium einer Leberzirrhose geschlossen werden kann.

Hindernis	praehepatisch, intrahepatisch- praesinusoidal	intrahepatisch- sinusschließ	posthepatisch
LVVD	normal	hoch	hoch
LVD	normal	normal	hoch
LVVD-LVD	normal	hoch	normal
ispl.D.	hoch	hoch	hoch

Tabelle III Differentialdiagnose der Blockformen durch Vergleich von intrasplenischem Druck (ispl.D.), Lebervenenverschlußdruck (LVVD) und freiem Lebervenenendruck (LVD)

PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ein praehepatischer Verschluß im Portalsystem führt zu tiefgreifenden Veränderungen in der Leberhämodynamik. Der Blutzufuß über die Pfortader ist je nach Ausbildung des hepatopetalen Kollateralkreislaufes stark vermindert oder vollständig abgeschnitten. Die Leber ist damit allein auf die Blutversorgung über die arteria hepatica angewiesen. Die Frage, inwieweit das Blutdefizit aus dem Portabereich durch die reaktiv verstärkte Arterialisierung der Leber ausgeglichen werden kann, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. Während LUBICH, MANZINI und DE NOVELLIS (1963) berichten, daß die Leberdurchblutung bei praehepatischem Block von normal 1400 ml/min auf 630 ml/min absinkt, stehen PATRASSI (1965), sowie AKOPJAN und DOLECKIJ (1975) auf dem Standpunkt, daß die absolute Blutfüllung der Leber überhaupt nicht oder nur sehr wenig von der Norm abweicht.

Zusätzlich zur verstärkten Blutzufuhr über die arteria hepatica versucht der Körper noch über weitere Kompensationsmechanismen eine ausreichende Leberdurchblutung aufrechtzuerhalten, und zwar über eine Zunahme des Gesamtblutvolumens, eine Steigerung der Herzleistung und über einen schnelleren Blutumlauf durch Eröffnung arterio-venöser Anastomosen (siehe S. 14). Es wäre verständlicherweise zu erwarten, daß diese einschneidenden hämodynamischen Störungen, wie sie durch den Wegfall des funktionellen Hauptgefäßes gegeben sind, Leberveränderungen in funktioneller und morphologischer Hinsicht nachsichziehen.

Bei Berücksichtigung der Literatur über die praehepatisch bedingte portale Hypertension im Kindesalter zeigt sich jedoch, daß die Angaben normaler Funktionsproben und einer intakten Parenchymstruktur der Leber vorherrschen (EPIFINGER, 1957, SNAVELY und BREAKELL, 1954, MARFOTT, 1954, EKMAN und SANDBLOM, 1954, SENN und BLAKEMORE, 1955, GÜTGEMANN et al., 1955, WANKE und EUFFINGER, 1955, KALK, 1955, PALTIA und SULAMAA, 1955, SANDBLOM, 1956, ELLIS et al., 1956, UNGEHEUER, 1956, HEGEMANN und ZENKER, 1956, EKMAN, 1957, HENNRICH, 1957, SWENSON, 1958, POTTS, 1959, STREICHER, 1961, SHALDON, 1962, WALKER, 1962, FORSTER et al., 1963, VOORHEES et al., 1964, PATRASSI, 1965, GIBSON et al., 1965, MIKKELSEN, 1966, KISSANE und SMITH, 1967, MÜLLER-WIEFEL, 1968, CLATHWORTHY und BOLES, 1969, THALER, 1969, WILSON et al., 1969, TURCOTTE und CHILD, 1972).

Einige Autoren berichten, daß ein geringer Prozentsatz ihrer kindlichen Patienten zu bestimmten Zeiten, meist nach Blutungen oder Operationen leichte Abweichungen in den Leberfunktionsproben und der Blutchemie aufweisen, die jedoch in den meisten Fällen nach einem bestimmten Zeitraum wieder zur Norm zurückkehren (HSIA und GELLIS, 1955, VOORHEES et al., 1964, MIKKELSEN, 1966). Dabei handelt es sich um leichte Erhöhungen des Bilirubinspiegels, der Prothrombinzeit, der Bromthaleinretention, sowie um leicht erniedrigtes Serumalbumin. An histologischen Leberveränderungen werden in einigen Arbeiten geringe periportale Fibrosen, kleintropfige Verfettungen, sowie Zellinfiltrationen im interlobulären Bereich beschrieben (MARION, 1953, HSIA und GELLIS, 1955, VOORHEES et al., 1964, EWERBECK, 1965, AKOPJAN und DOLECKIJ, 1973).

Als Ausnahmen müssen die Arbeiten von BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER (1956) sowie von THOMPSON, WILLIAMS und SHERLOCK (1964) angesehen werden.

In ihrer Langzeitstudie, die speziell auf den Nachweis von Leberveränderungen beim praehepatischen Block abzielte, konnten die erstgenannten Autoren Störungen in der Leberfunktion, besonders bei höheren Altersstufen, nachweisen. In der Altersgruppe bis 20 Jahre zeigten von 27 Patienten zwar lediglich 2 Kinder nach Anlegen eines porto-cavalen Shunts in den folgenden 8 Jahren

einen Anstieg der Bromthaleinretention, jedoch wurde bei den 20 älteren Patienten eine zunehmende Verschlechterung der Leberfunktion beobachtet, wobei die Dauer der Erkrankung per se eine untergeordnete Rolle spielte. Diese Verschlechterung manifestierte sich in einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins, einer Erniedrigung des Serum-Albuminspiegels, sowie in einer steigenden Bromthaleinretention. 10 der älteren Patienten hatten bei Diagnosestellung eine erhöhte Retention. 3 davon zeigten in der Folgezeit einen weiteren Anstieg, 2 Patienten mit normalem Wert bei Diagnosestellung wiesen zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls abnormale Retentionswerte auf. Die Bromthalein-Speicherungskapazität, d.h. die Fähigkeit der Leber, den Farbstoff aufzunehmen und zu speichern (gemessen als mg gespeichert pro mg Farbstoff/100 ml Plasma) sinkt physiologischerweise mit steigendem Alter ab. Bei den erwachsenen Patienten mit praehepatischem Block lag dieser Wert in jedem Fall unter dem Vergleichswert der Kontrollgruppe. Da das sekretorische Transportmaximum, d.h. die maximale Geschwindigkeit, mit der das Bromthalein von der Leber in die Gallengänge sezerniert wird (ausgedrückt in mg/min) unverändert blieb, kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß bei den Patienten mit praehepatischem Block ein vorzeitiger Alterungsprozeß der Hepatozyten vorliegen muß.

BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER fanden 1956 bei ihren postmortalen Untersuchungen von 15 Erwachsenen mit praehepatischem Block in 10 Fällen eine leichte bis mäßige chronische Leberstauung mit Atrophie der Hepatozyten in der Nachbarschaft der Zentralvenen, sowie netzförmige zentrale Fibrosen. Außerdem beobachteten diese Autoren eine leichte bis mäßige Verfettung, eine geringe Entzündung und Fibrose der Portalfelder, sowie eine lokale Degeneration der Leberzellen.

Von makroskopischen Leberveränderungen in Form von Atrophien oder ungenügenden Entwicklungen berichten BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER (1956), JONES (1963) und AKOPJAN und DOLECKIJ (1973).

Entgegen der allgemeinen Auffassung über die Intaktheit des Leberparenchyms beim praehepatischen Block im Kindesalter beschrieben ENGERT, MEISTER, HECKER und STRASSBURG (1973) ähnliche

Leberveränderungen wie sie DAGGENSTOSS und WOLLAEGER beim Erwachsenen mit diesem Krankheitsbild gefunden hatten.

Diese Tatsache nahmen wir zum Anlaß, alle verfügbaren Kinder mit praehepatisch bedingter portaler Hypertension einer Nachuntersuchung zu unterziehen, um zur Klärung folgender Fragen beizutragen:

1. In welchem Ausmaß und in welcher Häufigkeit sind histologische Leberveränderungen beim praehepatischen Block im Kindesalter nachweisbar?
2. Welcher Art könnte der pathogenetische Mechanismus sein?
3. Sind diese Veränderungen durch die Routinefunktionsproben der Leber und durch blutchemische Untersuchungsmethoden erfaßbar?
4. Wie sind der Krankheitswert bzw. die prognostische Bedeutung zu beurteilen?

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Patientengut

Von 44 Patienten mit praehepatischem Block, die in den letzten 20 Jahren in der Kinderchirurgischen Universitäts-Kinderklinik behandelt wurden, konnten 29 einer zum Teil mehrfachen klinischen, blutchemischen, röntgenologischen und histologischen Untersuchung unterzogen werden. Es handelt sich um 11 weibliche und 18 männliche Patienten in einem Alter von 1 bis 16 Jahren. Bei allen waren der praehepatische Verschuß angiographisch nachgewiesen, sowie röntgenologisch die Oesophagusvarizen dargestellt worden. Die Splenoportographie zeigte in 26 Fällen einen Verschuß von Pfortader und Milzvene und in einem Fall zusätzlich eine allgemeine Angiomatose der Intestinalgefäße. Das gleichzeitige Bestehen eines intrahepatischen Hindernisses, etwa hervorgerufen durch eine Zirrhose, wurde bei allen Patienten zusätzlich durch eine Leberbiopsie - perkutan oder intraoperativ - ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe werden den Befunden von Kindern mit intrahepatischem Block gegenübergestellt.

Sorgfältige anamnestische Erhebungen ergaben folgende ätiologische Faktoren:

9 Patienten erhielten eine Austauschtransfusion oder Infusionen über einen Nabelvenenkatheter, der zum Teil mehrere Tage belassen wurde, 5 Patienten litten im Neugeborenenalter an einer Nabelsepsis, zweimal wurde aufgrund der Angiogramme eine kongenitale Mißbildung angenommen, in den 13 verbleibenden Fällen blieb die Ätiologie unklar, z.T. auch deshalb, weil mit den Eltern ausländischer Kinder erhebliche Verständigungsschwierigkeiten bestanden. In 28 Fällen wurden die Oesophagusvarizen bei Verdacht auf portale Hypertension gezielt nachgewiesen, während in einem Fall die Varizen während einer praeoperativen Untersuchung zur Korrektur eines Ventrikelseptumdefektes zufällig entdeckt wurden.

Als Erstsymptom wurde 15mal eine Blutung in Form von Blut-erbrechen oder Teerstühlen beobachtet, 7mal ein Milztumor, 3mal eine Hepatosplenomegalie, je einmal gaben ein Ascites und eine starke Anämie Anlaß zu weiteren Nachforschungen.

Die Blutungen traten zwischen dem 1. und dem 12. Lebensjahr breitgestreut auf (Durchschnittsalter: 5.5 Jahre) und hatten immer eine deutliche Anämie zur Folge (s.Tab. IV). Alle Patienten hatten im weiteren Krankheitsverlauf eine mehr oder weniger deutliche Milzschwellung, die in 11 Fällen mit einer splenogenen Markhemmung einherging; 13mal konnte zusätzlich eine leichte Hepatomegalie festgestellt werden.

6 Patienten entwickelten einen Ascites, 5 Patienten zeigten sich als nicht altersgemäß entwickelt, 4 hatten petechiale Blutungen oder Hämatome an den Gliedmaßen, 6 Kinder klagten über abdominale Beschwerden (Meteorismus, Bauchschmerzen), weitere 2 wiesen verstärkte Venenzeichnungen über Abdomen und Thorax auf (Verteilung der Symptome siehe Tab. IV).

Die Befunde, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden an der Kinderchirurgischen Universitäts-Kinderklinik München im Zeitraum von 1972 bis 1976 erhoben.

Von den 29 Patienten waren 15 zum Teil mehrfach operiert worden und kamen zur Nachuntersuchung in unsere Klinik. Der Krankheitsverlauf konnte an Hand der Krankengeschichten genau verfolgt werden.

Fall	Ätiologie	Blutung	Alter b.d. i. Blutung	Varizen ohne Blutung	Splenomegalie	Hepato-megalie	Ascites	Anämie	Leukopenie	Thrombopenie	Sonstiges
1	NV-Kath.	+	1J.3Mo.		1	1		+			petechiale Blutungen, retardiert abdom.Beschwerden, retardierte Palmarerythem bds. Hämatome
2	Nab.sepsis	1	3J.4Mo.		+			+		+	
3	?	+	3J.6Mo.		1	+		+	+		
4	NV-Kath.	1	1J.10Mo.		+	+		+			
5	Kong.	+	6J.5Mo.		+	+	+	1			
6	Nab.Sepsis	1	7J.8Mo.		+	+		+		+	Hämatome
7	NV-Kath.	-	-	1	+	+		+			Hämatome
8	?	+	11J.7Mo.		+	+	1	+	+	+	Hämaturie
9	?	1	8J.		+			+			
10	?	-	-	1	+	+		+			Ventrikelseptumdefekt
11	NV-Kath.	1	1J.		+	+		+			
12	NV-Kath.	1	4J.		+	+		+			retardiert, abdom. Beschwerden, 1 Spider Naevi
13	NV-Kath.	-	-	+	1	1		+			abdom. Beschwerden
14	Kong.	+	4J.		1			+			
15	?	-	-	+	1	1		+			
16	?	+	4J.		1		+	+			geistige Retardierung, abdom.Beschwerden Meteorismus, Turner-Syndrom
17	NV-Kath.	1	6J.2Mo.		+	+		+	+	+	
18	?	1	4J.4Mo.		+	+		+			
19	?	-	-	+	1		+	+		+	
20	Nab.Sepsis	1	4J.10Mo.		+	+		+	+	+	
21	?	1	11J.		+			+	+	+	
22	?	1	7J.		+	+	+	+	+	+	
23	Nab.Sepsis	1	10J.		+	+		+	+		
24	Nab.Sepsis	1	1J.		1	+		+			statomotor. u.geistige Retardierung; Venenzeichnung über Abdomen u. Thorax
25	?	+	2J.10Mo.		1	+		1	1	1	Venenzeichnung über Thorax
26	?	1	3J.9Mo.		+	+	+	+	+	+	
27	?	1	13Mo.		+	+		+	+	+	abdom.Beschwerden, Hämatome
28	NV-Kath.	1	2J.9Mo.		+			1	+		
29	NV-Kath.	-	-		1	1		1	+	+	

Tabelle IV 29 Fälle mit praehepatisch bedingter portaler Hypertension: Ätiologie und Symptome

+ = Symptom beobachtet

1 = Erstsymptom

Untersuchungsmethoden

Die Untersuchungen der Kinder mit praehepatischem Block wurden mit dem Ziel durchgeführt, Anzeichen eines Leberparenchymschadens aufzudecken. Über die Integrität und Leistungsfähigkeit der Hepatozyten gaben blutchemische Untersuchungsmethoden, dynamische Belastungsproben, sowie eine histologische Beurteilung des Gewebes Auskunft. Der Auswertung lagen die Normwerte der Universitäts-Kinderklinik in München zugrunde.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- A) Allgemeine somatische und neuropsychiatrische Routineuntersuchung
- B) Blutuntersuchungen nach klinisch-chemischen Routinemethoden:
 - rotes und weißes Blutbild
 - Elektrolyte, Kupfer- und Eisenspiegel, Eisenbindungskapazität
 - Gerinnungsstatus: Einphasengerinnungszeit nach Quick
partielle Thromboplastinzeit
Plasma -Thrombin-Zeit
 - Elektrophorese, Gesamteiweiß
 - Enzymdiagnostik (GOT, GPT, GLDH, SDH, LDH, AP, LAP)
 - Bilirubin, Cholesterin, Coeruloplasmin, Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin
 - Ammoniakspiegel
 - Immunodiffusion nach Mancini
 - Beutler-Test
- C) Spezielle Leberfunktionstests
 - Bromsulphophthalein-Belastung
 - Leberszintigramm
- D) Histologische Beurteilung des Leberparenchyms

Aussagefähigkeit der Untersuchungsmethoden

Rotes Blutbild

Bei 50 - 75 % aller chronischen Lebererkrankungen werden Anämien beobachtet (HARTWICH, 1972). Man unterscheidet folgende Formen:

a) Normochrome Anämien:

Erythrozyten und Hämoglobin sind in gleichem Maße vermindert, der Hämoglobingehalt (Hb_F) des Einzelerythrozyten liegt daher im Normalbereich zwischen 28 und 32 $\gamma\%$.

Zu den normochromen Anämien zählen die akuten Blutungsanämien, hämolytischen Anämien und die aplastischen Anämien.

Die Blutungsanämien werden im weiteren Verlauf in den meisten Fällen durch einen Eisenmangel kompliziert und fallen somit unter die Gruppe der hypochromen Anämien.

Hämolytische Anämien sind durch eine erhebliche Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer charakterisiert. Nach HARTWICH (1972) ist bei allen Formen chronischer Lebererkrankungen die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt. Zum Teil ist diese Hämolyse durch gesteigerten Abbau in der Milz und im retikuloendothelialen System bedingt, die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht geklärt. Als Begleitbefunde werden eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, sowie eine starke Erhöhung der Retikulozytenwerte als Zeichen verstärkter Blutneubildung beobachtet.

Bei den aplastischen Anämien steht die verminderte Bildung aller oder eines Teiles der Blutkörperchen im Vordergrund. An dieser Stelle muß in erster Linie das Hypersplenie-Syndrom genannt werden (siehe Seite 15), aber auch kongenitale Defekte des blutbildenden Systems sowie Zusammenhänge zwischen akuten Hepatitiden und meist tödlich endenden Panzytopenien werden beobachtet (HARTWICH, 1972). Das Blutbild zeigt in der Regel neben einer Anämie, Leukozytopenie und Thrombopenie auch eine Verminderung der Retikulozyten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt, der Serumeisenspiegel erhöht und in schweren Fällen zeigt die Elektrophorese eine Erhöhung der α_2 - und γ -Globulinfraktionen.

b) Hypochrome Anämien

Die Hämoglobinsynthese ist hier stärker gestört als die Bildung der Erythrozyten, was zu mangelhafter Füllung der

roten Blutkörperchen mit Hämoglobin führt ($Hb_E < 28\%$). Im Gegensatz zur normochromen Anämie bei akuten Blutungen kommt es durch chronische Blutverluste - bei der portalen Hypertension meist im Gefolge von Varizenblutungen, Magen- oder Duodenalulcera - letztlich zur hypochromen Anämie. Der Serumeisenspiegel ist vermindert, die Eisenbindungs-kapazität (EBK) kann erhöht sein.

c) Hyperchrome Anämien:

Im Gegensatz zu den oben angeführten hypochromen Anämien ist bei diesen Anämieformen die Bildung der roten Blutkörperchen stärker gestört als die Bildung des Hämoglobins. Die Erythrozyten sind vergrößert ("Makrozyten") und stärker mit Blutfarbstoff gefüllt, was einen Hb_E von mehr als 32% zur Folge hat.

Treten im Blut qualitativ von der Norm abweichende Erythrozytenvorstufen auf, sogenannte Megaloblasten, so spricht man von

- megaloblastischer Anämie (Prototyp ist die perniziöse Anämie).

Fehlen diese anormalen kernhaltigen Vorstufen, so spricht man von

- makrozytärer Anämie.

Diese Anämieform kommt vorwiegend bei Leberzirrhosen vor (HARTWICH, 1972). Der pathophysiologische Mechanismus ist nicht bekannt, wahrscheinlich spielen Vitamin B_{12} - und Folsäuremangel eine Rolle. Als weitere Befunde sind eine Erhöhung der BKS und des Eisenspiegels, sowie eine Leuko- und Thrombopenie zu erwarten (BEGEMANN und HARWERTH, 1971).

Weißes Blutbild

Auf die Leukozytopenie im Rahmen des Hyperspleniesyndroms wurde bereits hingewiesen.

Eine reaktive Leukozytose deutet auf ein entzündliches Geschehen hin, ohne daß hieraus wesentliche pathognomonische Hinweise abgeleitet werden könnten. Nach Blutverlusten kann ebenfalls eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen beob-

achtet werden (posthämorrhagische Leukozytose). Auch das Differentialblutbild erlaubt nur allgemeine Rückschlüsse auf Reaktionsabläufe im Körper, abgesehen von typischen Veränderungen bei Blutkrankheiten, die hier nicht besprochen werden sollen.

Eine reaktive Linksverschiebung (Zunahme von jugendlichen Neutrophilen, also von stabkernigen Granulozyten und Myelozyten) sowie eine Eosinophilie, Eosinopenie, Monozytose, Lymphozytopenie und Lymphozytose sind charakteristisch für bestimmte Phasen im Ablauf von Infekten.

Eine Rechtsverschiebung (Vermehrung "älterer" Granulozyten) wird nach Transfusionen beobachtet.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) besitzt ebenfalls keine Spezifität. Verschiebungen in der Zusammensetzung der Serumproteine einerseits, sowie quantitative und qualitative Veränderungen der Erythrozyten andererseits beeinflussen die Senkungsgeschwindigkeit. Sie ist mäßig bis deutlich erhöht bei akuten und chronischen Entzündungen. Auch ein diffuser Leberparenchymschaden bedingt eine meist stark beschleunigte, jedoch zeitweise normale BKS.

Gerinnungsstatus

a) Einphasengerinnungszeit nach Quick

Der Quicktest dient als Suchtest für Störungen im exogenen Gerinnungssystem (Faktoren VII, X, V, Prothrombin und Fibrinogen).

b) Partielle Thromboplastinzeit

Dieser Test gibt Aufschlüsse über die Funktion des endogenen Gerinnungssystems und seiner Inhibitoren (Antithrombin III, Heparin, Antithrombin VI). Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, Prothrombin und Fibrinogen werden pauschal beurteilt.

c) Plasma-Thrombin-Zeit

Neben Fibrinmangelzuständen werden mit diesem Wert die Inhibitorwirkung des Antithrombins VI (Fibrinspaltprodukte) und des Heparins erfaßt (TROBISCH). In einer geschädigten Leber ist die Syntheseleistung für die Gerinnungsfaktoren herabgesetzt. Nach PAQUET et al. (1972) scheinen die

pathologischen Veränderungen der Gerinnungsfaktoren der Schwere der Lebererkrankung proportional zu sein. Die Gerinnungsfaktoren VII und X, Prothrombin, IX, Fibrinogen, Profibrinolysin und V sinken mehr oder weniger ab, wobei die angeführte Reihenfolge etwa die Empfindlichkeit der Faktoren gegenüber der Schädigung der Leber wiedergibt (WITTE, 1960).

Ein Fibrinogenmangel kann auch auf eine überschießende Fibrinolyse oder auf eine Verbrauchskoagulopathie hinweisen (HARTWICH, 1972).

Serumproteine

Nach FUCHS und IMMICH (1970) ist das Gesamteiweiß bei fast allen Lebererkrankungen im allgemeinen nicht verändert, lediglich bei Metastasenleber muß mit einer mittelgradigen Erniedrigung gerechnet werden.

Im Gegensatz dazu zeigt die Serumelektrophorese bestimmte Abweichungen:

Die Albumine werden in der Leber produziert und erlauben daher Rückschlüsse auf die Syntheseleistung der Hepatozyten, ja die Abnahme der Albumine im Serum geht sogar mit dem Grad der Degeneration der Leberzellen parallel (POPPER et al., 1949).

Veränderungen in der Globulinfraktion gestatten zwar keine krankheitsspezifischen Aussagen, sind jedoch differentialdiagnostisch von Wichtigkeit.

Die vorwiegend aus Glykoproteiden bestehenden Alpha-Globuline sind bei Leberzellschädigung ebenfalls meist vermindert. Eine Erhöhung zeigen die Alpha-2-Globuline bei akut-entzündlichen Erkrankungen und starker Nekrosebildung, während die Beta-Globuline und später auch die Alpha-2-Globuline bei länger bestehendem Verschlukterus vermehrt sind. Eine Erhöhung der Gamma-Globuline ist nach POPPER (1949) durch 3 Faktoren bedingt: durch Reizung von Mesenchymzellen, durch Einwandern von Plasma- und retikuloendothelialen Zellen, sowie durch übermäßige Mesenchymbildung außerhalb der Leber, verursacht durch die Akti-

vierung des extrahepatischen Mesenchyms. Eine Vermehrung findet man bei allen chronischen Entzündungen, so auch bei chronischen Hepatitiden und bei Leberzirrhosen.

Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , PO_4^{2-}), Kupfer, Eisen und Eisenbindungskapazität (EBK)

Die Leber dient als Hauptdepot für Kupfer. Im Serum liegt das Kupfer zu 96 % an Coeruloplasmin gebunden vor, der Einbau in das Coeruloplasmin erfolgt ebenfalls in der Leber. Auch das Eisen wird als Ferritin und Hämosiderin in Leber und Milz deponiert. Die Serumspiegel von Eisen und Kupfer verhalten sich reziprok (PRELLWITZ, 1972).

Eine Erhöhung des Kupferspiegels findet sich bei intra- und extrahepatischer Cholestase, eine Erniedrigung bei Morbus Wils on.

Der Eisenspiegel zeigt einen Anstieg bei hämolytischen und hyperchromen Anämien sowie bei Hepatitis, Zirrhose, intrahepatischer Cholestase und Stauungsleber infolge eines Abstromes von Eisen aus den Hepatozyten. In 30 - 80 % der posthepatitischen Zirrhosen resultiert eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber mit Erhöhung des Serumeisenspiegels bei normaler Eisenbindungskapazität.

Vermindert ist das Serumeisen bei chronischen Blutungsanämien (EBK ist normal), am Anfang einer extrahepatischen Cholestase, sowie bei akut und chronisch entzündlichen Prozessen infolge eines Einstromes von Eisen in das retikuloendotheliale System (PRELLWITZ, 1972).

Serumenzymdiagnostik

- Glutamatdehydrogenase (GLDH)
- Sorbitdehydrogenase (SDH)
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- Lactatdehydrogenase (LDH)
- alkalische Phosphatase (AP)
- Leucin-Amino-Peptidase (LAP)

Im Normalfall weist die Leberzelle sehr viel höhere Enzymaktivitäten auf als das Blutplasma. Wird die Leber geschädigt, so kann dieses Konzentrationsgefälle nicht mehr aufrechterhalten werden und die Enzyme gelangen passiv in den Blutstrom. Dabei stehen nicht Zellnekrosen im Vordergrund, sondern mehr oder weniger umfangreiche Schädigungen lebender Zellen. Das im Serum auftretende Enzymmuster erlaubt Rückschlüsse auf das erkrankte Organ, sowie auf den Schweregrad der Erkrankung. Voraussetzung ist die Kenntnis der Lokalisation der verschiedenen Enzyme in den Organen und Organzellen.

Als leberspezifisch können die GPT, die GLDH und die SDH angesehen werden, während die übrigen hier angeführten Fermente auch in anderen Organen vorkommen.

<u>Enzym</u>	<u>Organe</u>
GOT	Leber, Muskulatur, Herz, Niere, Pankreas, Gehirn, Lunge
LDH	Leber, Muskulatur, Herz, Niere, Lymphknoten, Pankreas, Lunge, Erythrozyten
LAP	Leber, Niere, Muskulatur, Gehirn, Milz, Hoden, Dünndarm, Colon,
AP	Leber, Niere, Knochen, Duodenum

Über die Lokalisation der einzelnen Enzyme innerhalb der Leberzelle gibt folgende Aufstellung Auskunft:

<u>Lokalisation in der Leber</u>	<u>Enzym</u>
im Zytoplasma	GOT zu 60 % GPT zu 100 % LDH zu 100 % SDH zu 100 %
in den Mitochondrien	GOT zu 40 % GLDH zu 100 %
in den Mikrovilli der Gallenkanälchen	AP zu 100 % LAP zu 100 %

Bei leichter Schädigung treten nur die Enzyme des Zytoplasmas in das Serum über, bei stärkerem Schädigungsgrad kommt es auch zu einem Abstrom mitochondrialer Fermente. Im einzelnen können folgende Aussagen gemacht werden: Bei leichter Zellschädigung sind vor allem die Aktivitäten

der GOT und GPT erhöht, wobei die GPT einen stärkeren Anstieg zeigt, da 1. die GPT nur im Zytoplasma vorkommt, während die GOT zu 40 % in den Mitochondrien lokalisiert ist, und 2. die Halbwertszeit der GOT niedriger ist und dieses Enzym daher schneller aus dem Serum "verschwindet".

Der DE RITIS-Quotient ($\frac{GOT}{GPT}$) ist also < 1 .

Die Aktivität der rein mitochondrialen GLDH ist normal oder nur gering erhöht. Der Quotient $\frac{GPT \times GOT}{GLDH}$ liegt meist über 50 (SCHMIDT, 1967).

Je schwerer die Leberzelle geschädigt ist, desto höher steigt die Aktivität mitochondrialer Enzyme im Serum. Der DE RITIS-Quotient steigt über 1, der Quotient $\frac{GPT \times GOT}{GLDH}$ fällt stark ab.

LDH und SDH sichern lediglich die Organdiagnose, sagen jedoch nichts Zusätzliches über Art und Schwere der Erkrankung aus (PRELLWITZ, 1972). Starke Erhöhungen der LDH findet man bei Lebertumoren (SCHMIDT, 1967).

AP und LAP haben ihre Domäne bei der Diagnose von Gallenstauungen. Je stärker dabei die alkalische Phosphatase gegenüber der LAP in den Vordergrund tritt, desto mehr spricht diese Relation für eine primäre Gallenwegserkrankung. Eine Verschiebung des Verhältnisses zugunsten der LAP deutet mehr auf einen chronischen Leberparenchymschaden hin.

Auf die weiteren Möglichkeiten der genauen Differentialdiagnose zwischen den einzelnen Lebererkrankungen mit Hilfe der Serumdiagnostik wird hier nicht eingegangen.

Bilirubin (direkt und gesamt), Cholesterin, Coeruloplasmin, Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin

Das beim Abbau des roten Blutfarbstoffes entstehende Bilirubin wird in den Mikrosomen der Hepatozyten mit Glucuronsäure verestert ("konjugiert") und in die Gallenkanälchen ausgeschieden. Bei Lebererkrankungen kann die Aufnahme des Bilirubins in die Leberzelle, die Ausscheidung in die Gallenkanälchen oder der Konjugationsvorgang in den Mikrosomen

selbst gestört sein. Als Ausdruck davon kann ein erhöhter Bilirubinspiegel im Serum nachgewiesen werden, jedoch nicht jede Leberstörung muß mit einer Hyperbilirubinämie einhergehen. Nach SCHMIDT besteht bei den entzündlichen Lebererkrankungen eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels im Serum und dem Enzymanstieg. Die Bilirubinämie ist daher bei den an- und subikterischen Formen der Hepatitiden deutlich geringer als bei den ikterischen Verlaufsformen. Ausnahmen kommen bei Kindern vor (SCHMIDT, 1967).

Der größte Teil des Körper- und Plasmacholesterins wird in der Leber synthetisiert. Bei Fettleber, Bestehen einer Cholestase sowie bei biliärer Zirrhose ist der Serumspiegel erhöht.

Das Coeruloplasmin, das Transportprotein des Kupfers wird ebenfalls in der Leber gebildet. Die meisten Leberstörungen ziehen eine Verminderung des Serumspiegels aufgrund der verminderten Syntheseleistung nach sich, jedoch ist bei Vorliegen einer Cholestase oder biliären Zirrhose das Coeruloplasmin erhöht (PRELLWITZ, 1972).

Ammoniakspiegel

Wie auf Seite 18 bereits erwähnt, spielt das Ammoniak beim Entstehen der hepatoportalen Encephalopathie eine entscheidende Rolle. Das im Darm durch bakteriellen Abbau von Eiweiß entstehende Ammoniak wird im Normalfall in der Leber zu Harnstoff metabolisiert. Ist die Leberfunktion gestört oder besteht ein Shunt zwischen portalem und cavalem System, erhöht sich der Ammoniakspiegel im Serum und kann zu einer Gehirnschädigung führen.

Quantitative Bestimmung von Serumproteinen nach der Immundiffusions-Methode von Mancini

Bestimmung von α_1 -Antitrypsin, Coeruloplasmin, B_{1A} -Globulin und Transferrin auf M-Partigen Immundiffusionsplatten, sowie von IgG, IgA, IgM auf Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten (Fa. Behring).

Auf diese mit Anti-Human-Seren beschickten Agargelplatten werden verdünnte Standard- und Probandenserum auf verschiedene Stellen aufgetragen und diffundieren nach allen Seiten gleichmäßig in die Gelschicht. Nach Ablauf der Mindestdiffusionszeiten bilden sich konzentrationsabhängige Präzipitatrings, deren Durchmesser mit Hilfe einer Lupe abgelesen werden und nach Vergleich mit den Präzipitatrings der Standardserum Auskunft über die Konzentration des jeweiligen Serumproteins geben.

Wie bereits bei der Besprechung der Elektrophorese erwähnt, werden aus dem Studium des quantitativen Verhaltens der Bluteiweißkörper diagnostische Rückschlüsse auf Art und Schwere einer Lebererkrankung gezogen. Da jedoch das Serumproteinmuster für sich allein keine spezifische diagnostische Wertigkeit besitzt, können Veränderungen nur in Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Bild und anderen biochemischen Befunden gedeutet werden. Im einzelnen werden folgende Abweichungen gefunden (BACKHAUSZ, 1967):

Verminderung des Transferrins und des Coeruloplasmins besonders bei Leberzirrhose, Verminderung des β_1 -Globulins und Vermehrung des α_1 -Antitrypsins besonders bei akuter Hepatitis.

Über die Konstellation der Immunglobuline bei den verschiedenen Lebererkrankungen geben die Untersuchungen von FATEH-MOGHADAM et al. (1969) Aufschluß:

	<u>akute Hepatitis</u>	<u>chron. Hepatitis</u>	<u>Leberzirrhose</u>
IgG	normal bis mäßig vermehrt	mäßig bis stark erhöht	sehr stark vermehrt
IgA	normal bis leicht vermehrt	mäßig bis leicht vermehrt	stark erhöht
IgM	stark vermehrt	normal bis leicht vermehrt	leicht vermindert bis erhöht
IgG/IgA	normal bis leicht erhöht	normal bis deutlich erhöht	normal bis deutlich erhöht
IgG/IgM	normal bis leicht erniedrigt	normal bis deutlich erhöht	deutlich bis stark erhöht
IgA/IgM	normal bis deutlich erniedrigt	hochnormal bis deutlich erhöht	deutlich erhöht

Eine positive Korrelation besteht zwischen der Stärke der Mesenchymproliferation (im histologischen Bild) und der IgA- und IgG-Konzentration sowie der Höhe der IgG/IgM- und der IgA/IgM-Quotienten, keine Korrelation jedoch zwischen dem Ig-Spiegel und dem Ausmaß der Leberzellnekrosen, sowie den Serumspiegeln der GOT und GPT.

Fluoreszenz-Spot-Test nach Beutler

Dieser Test dient zur Untersuchung der Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase in den Erythrozyten. Patienten mit anlagebedingtem Defekt dieses Enzyms entwickeln eine Galaktosämie, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tode führt. Die Symptomatologie umschließt neben gastrointestinalen Störungen, Infektionsanfälligkeit, grauem Star, Wachstumsstörungen und Beeinträchtigungen der Intelligenz auch Episoden normochromer Anämie mit nachfolgender Retikulozytose sowie Störungen der Leber in Struktur und Funktion. Hepatomegalie (mit oder ohne Splenomegalie), Ikterus, Ascites und Fibrosierungen des Parenchyms werden beobachtet. Um dieses Krankheitsbild auszuschließen, wurde der Beutler-Test durchgeführt. Dieser Test beruht auf der fluoreszierenden Eigenschaft von reduziertem Triphosphopyridinnucleotid (TPNH) bei Bestrahlung mit UV-Licht. Heparinisiertes Probandenvollblut wird mit einem Reaktionsgemisch inkubiert, das u.a. Galaktose-1-Phosphat, TPN und ein erythrozytenhämolisierendes Agens enthält. Enthalten die Erythrozyten genügend Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase, so laufen biochemische Reaktionen mit TPNH als einem Endprodukt ab, das nach Auftragen auf Filterpapier durch UV-Bestrahlung sichtbar gemacht werden kann (BEUTLER und BALUDA, 1966).

Bromsulphophtalein-Belastung

Mit diesem Test werden verschiedene Partialfunktionen der Leber in toto geprüft. Der Test ist sehr empfindlich und streng leberspezifisch. Er ist zwar nicht charakteristisch für eine bestimmte Lebererkrankung, erlaubt aber eine gute quantitative Schätzung des Grades der Leberschädigung. Der

Farbstoff wird nach intravenöser Injektion an Plasmaalbumin gebunden, aktiv von der Leberzelle aufgenommen, konjugiert und in die Galle ausgeschieden. Das Verschwinden aus dem Plasma dient als Maß für die exkretorische Leistung der Leber. Genau 45 min. nach der Injektion von 5 mg Farbstoff pro kg Körpergewicht wird 1 ml Nativblut abgenommen und die prozentuale Retention errechnet, d.h. wieviel von der injizierten Farbstoffmenge noch im Plasma vorhanden ist. Werte ab 5 % Retention sind als pathologisch anzusehen (FREY, 1953). Dabei ist weniger die Konjugation des Bromthaleins in den Hepatozyten gestört, als vielmehr Transport, Speicherung und Sekretion des Farbstoffes (PRELLWITZ, 1972). Eine pathologische Retention kann auch durch eine Verminderung der Leberdurchblutung aufgrund von intra- und extrahepatischen Kollateralkreisläufen bedingt sein.

Leberszintigramm

Bei einigen Patienten wurde zusätzlich ein Leberszintigramm mit der Anger-Kamera angefertigt.

Mit dieser Methode können Lage, Größe, Speicherungs- und Exkretionsleistung der Leber sichtbar gemacht werden. Der durch Austausch des stabilen ^{127}J gegen das γ -Quanten emittierende ^{125}J radioaktiv markierte Farbstoff Bengalarosa (Tetrajodtetrachlorfluorescein) wird nach intravenöser Injektion (etwa 20 Mikrocurie) ähnlich dem Bromsulphophthaleintest von den Hepatozyten aktiv aus dem Blut aufgenommen, gespeichert, und in die Galle sezerniert. Mit Hilfe von Detektoren werden die von dem radioaktiven ^{125}J emittierten γ -Quanten in Photoelektronen umgewandelt, über Photomultiplier verstärkt und durch eine Gamma-Szintillations-Kamera sichtbar gemacht. Im Normalfall ist das Speicherungsmaximum um die 30. Minute post injectionem erreicht, der Beginn der Ausscheidung ist ab 45-50 min. p.i. erkennbar. Zum Zeitpunkt des Abfalles der Impulsrate über der Leber steigt die Aktivität über dem linken Oberbauch deutlich an, als Ausdruck dafür, daß markierte Testsubstanz aus den Gallenwegen das Duodenum erreicht hat. Die Bilder der Gamma-Szintillations-Kamera geben Aufschluß über die Lage, Größe, Homo-

genität der Einspeicherung und die Schnelligkeit und Gleichmäßigkeit der Exkretion (EMRICH, 1971, JAMES et al., 1974).

Histologische Beurteilung des Leberparenchyms

Die empfindlichste Methode zum Nachweis einer Schädigung des Leberparenchyms ist die Anfertigung eines histologischen Präparates. Bei diffusen Lebererkrankungen genügt die Leberblindpunktion, bei herdförmigen Veränderungen ist eine gezielte Gewebsentnahme unter laparoskopischer Kontrolle notwendig (LIEHR und KASPER, 1975).

Die Biopsien wurden teils intraoperativ in Form einer Keilexcision, teils bei der Nachuntersuchung mittels einer Leberblindpunktion gewonnen. Die Präparate wurden im pathologischen Institut der Universität München nach folgenden Methoden gefärbt:

1. Hämatoxilin-Eosin-Färbung
2. Färbung nach van Gieson.

Zusammenfassend lassen sich die Untersuchungsmethoden wie folgt gruppieren:

1. Klinische Anzeichen
2. Blutbildveränderungen
3. Beurteilung der Zellschädigung aufgrund vermehrten Austrittes zellständiger Substanzen in das Blut:
 - a) zytoplasmatische Substanzen: GPT, GOT, LDH, SDH, Eisen
 - b) mitochondriale Enzyme: GLDH, GOT
4. Untersuchungen der Sekretionsleistung:
 - a) endogen: Bilirubin, Cholesterin, Kupfer, AP, IAP
 - b) exogen: Bromthalein, Bengalrosa
5. Untersuchungen der Syntheseleistung:
Albumin, Coeruloplasmin, Gerinnungsfaktoren
6. Untersuchungen der Serumproteine, besonders der Immunglobuline:
Elektrophorese, Immundiffusion
7. Histologisches Bild des Leberparenchyms.

ERGEBNISSE

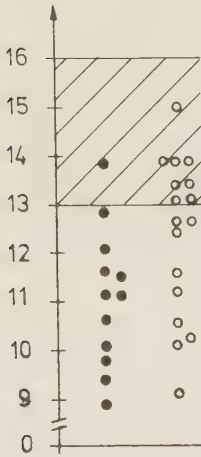
1. Klinische Untersuchung

Klinische Anzeichen, die für eine Leberstörung sprechen konnten, wurden während des gesamten Krankheitsverlaufes in 23 von 29 Fällen beobachtet. 6 Patienten entwickelten einen Ascites, 16mal war die Leber unterhalb des Rippenbogens tastbar, bei 3 Patienten wurden mehrere Hämatome an den Extremitäten gefunden, während je einmal petechiale Blutungen, ein Palmarerythem sowie ein Spider Naevi beobachtet wurden. 5 Kinder waren nicht altersgemäß entwickelt. Ein Ikterus oder Anzeichen einer hepatoportalen Encephalopathie waren in keinem Fall zu diagnostizieren.

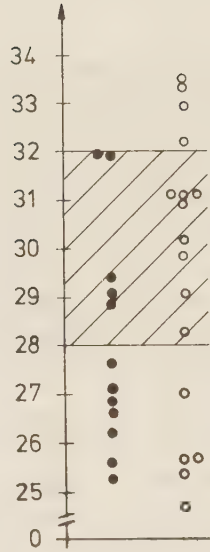
2. Blutbildveränderungen

Bei der Auswertung des roten und weißen Blutbildes werden die Kinder in zwei Gruppen eingeteilt:

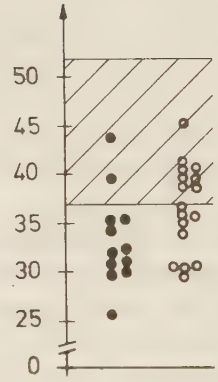
Die Blutbilder der 12 Patienten, die meist wegen lebensbedrohender Blutungen zur Aufnahme in unsere Klinik kamen und noch nicht nachuntersucht werden konnten, waren durch Blutverluste, Transfusionen und Medikationen charakterisiert und erlauben daher keine Vergleiche mit Veränderungen, wie sie durch chronische Leberstörungen hervorgerufen werden. All diese Patienten hatten eine Anämie mit zum Teil stark erniedrigten Hämoglobinspiegeln (Durchschnittswert: 10.7 ± 0.33 g%). In 7 Fällen war die Anämie hypochrom ($Hb_E < 28\%$), in 5 Fällen normochrom (Hb_E zwischen 28 und 32%). Der Eisenspiegel lag bei den Kindern mit hypochromer Anämie 6mal unterhalb der Norm, einmal war er normal. Bei den Kindern mit normochromer Anämie war er ebenfalls erniedrigt. Der Hämatokrit lag mit Ausnahme von 2 Fällen immer unter der Norm. Je 8mal wurden eine begleitende Thrombopenie ($< 200.000/\text{mm}^3$) und eine Leukopenie ($< 8.000/\text{mm}^3$) beobachtet, in einem Fall eine Leukozytose ($> 10.000/\text{mm}^3$). Die BKS war in 8 Fällen beschleunigt. Die Differentialblutbilder zeigten keine besonderen Abweichungen.



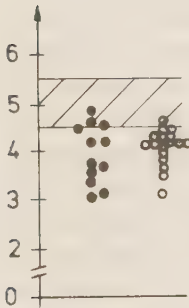
1. Hämoglobingehalt
in g %



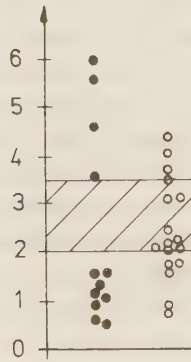
2. Hämoglobingehalt des
Einzelerythrozyten in g %



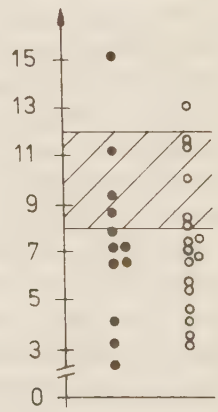
3. Hämatokrit
in %



4. Erythrozyten
in Millionen



5. Thrombozyten
in 100 000



6. Leukozyten
in 1000

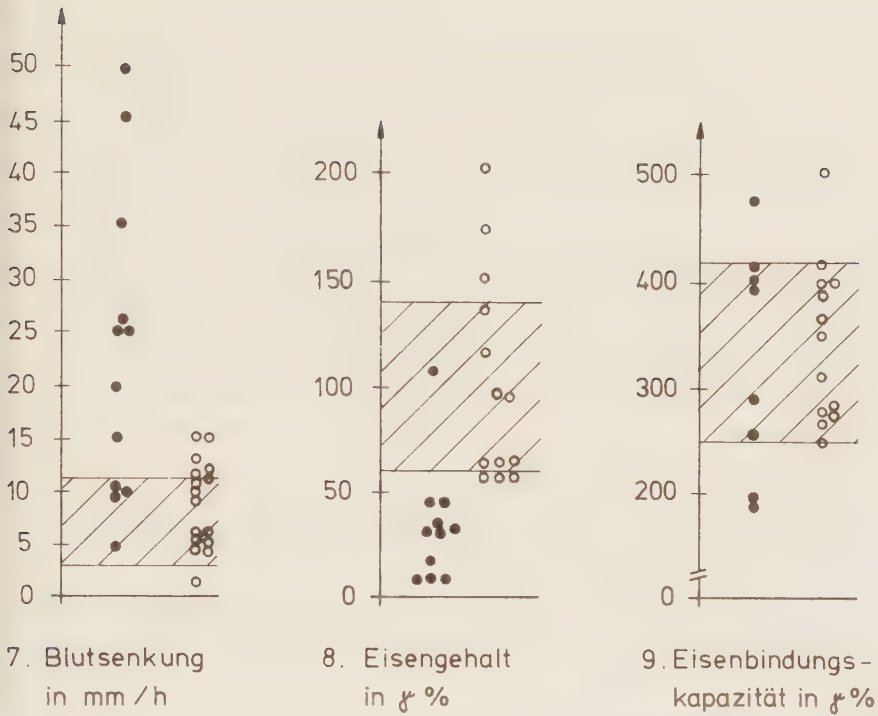


Abb. 2. Blutbildveränderungen

- = Patienten mit akuten Blutungen
(Gruppe I, n = 12)
- = Patienten ohne akute Blutungen
(Gruppe II, n = 17)



Normalbereich

Von den 17 Patienten, die entweder zur Nachuntersuchung kamen, oder die -ohne geblutet zu haben- in unsere Klinik aufgenommen wurden, hatten 9 Kinder einen erniedrigten Hämoglobinspiegel. Diese Anämien waren in 5 Fällen als hypochrom und in 4 Fällen als normochrom zu bezeichnen. Weitere 6 Kinder zeigten bei normalem Hämoglobinspiegel eine leichte Verminderung der Erythrozyten.

Der Gesamtdurchschnittswert der Hb-Werte betrug 12.4 ± 0.39 g%. Der Eisenspiegel lag bei den 5 "hypochromen" Patienten 3mal deutlich unter der Norm, 2mal an der unteren Grenze; bei den 4 normochrom anämischen Kindern lag er 2mal innerhalb und je einmal oberhalb und unterhalb der Norm. Die 8 restlichen Patienten wiesen in 6 Fällen einen normalen, in 2 Fällen einen erhöhten Eisenspiegel auf.

Der Hämatokrit war in der Hälfte der Fälle erniedrigt. Eine Thrombopenie wurde 5mal, eine Leukopenie 11mal beobachtet. Bei 6 Patienten war die BKS erhöht. Die Eisenbindungskapazität wich bei beiden Patientengruppen 5mal von der Norm ab, und zwar war sie 2mal erhöht und 3mal erniedrigt (siehe Abb. 2).

3. Austritt zellständiger Substanzen

Die mitochondriale GLDH war bei 3 Patienten leicht, bei einem Patienten stärker erhöht, der Quotient $\frac{\text{GOT} \times \text{GPT}}{\text{GLDH}}$ lag weit über 50.

6 Patienten hatten erhöhte GOT- und GPT-Werte, wobei der DE-RITIS-Quotient 5mal größer und nur einmal kleiner als 1 war. 4 weitere Patienten zeigten eine leichte Erhöhung der GOT bei normaler GPT, 1 Patient eine Erhöhung der GPT bei normaler GOT.

Die SDH wurde nur bei 10 Patienten bestimmt und war in allen Fällen normal.

Eine erhöhte LDH-Aktivität wurde bei 18 Patienten gefunden, es ergab sich jedoch keine Beziehung zu den Transaminasen.

Eine Übersicht über die gefundenen Absolutwerte gibt Abb. 3. Ein erhöhter Serumeisenspiegel war nur bei 3 Patienten zu beobachten.

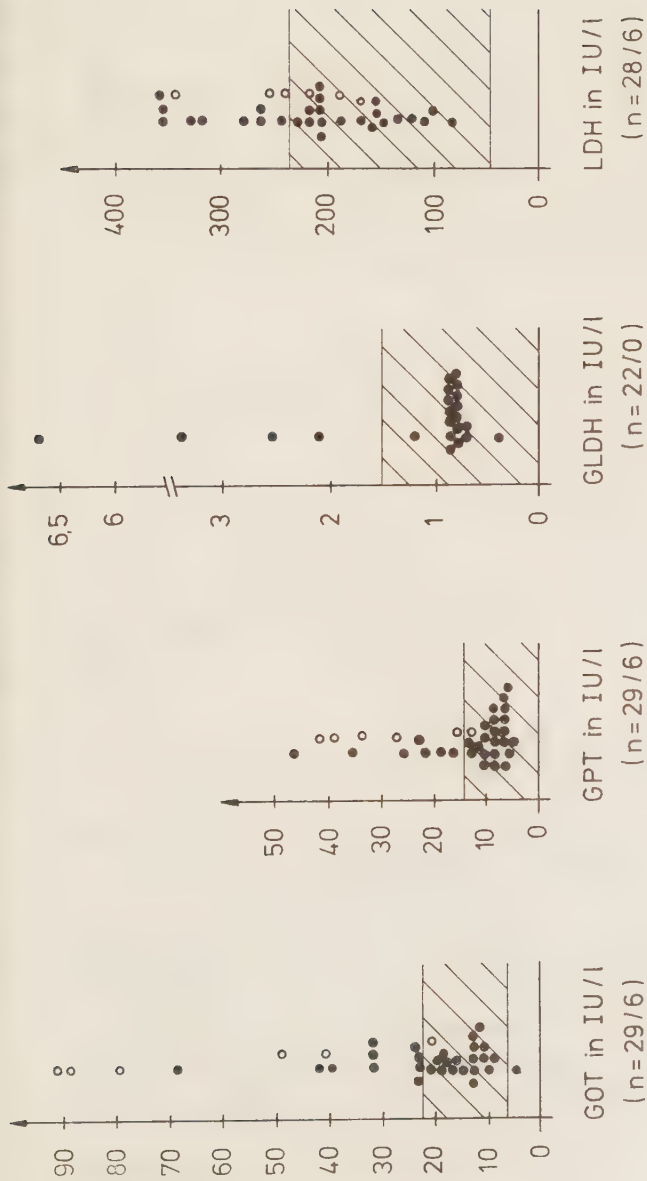


Abb. 3 Veränderungen der Leberzellfunktion
(Austritt zellständiger Substanzen)

- = Patienten mit intrahepatischem Block
- = Patienten mit extrahepatischem Block

 Normalbereich

4. Sekretionsleistung der Leber

a) endogen:

Das Gesamtbilirubin war nur bei 2 Patienten mit je 1.3 mg% leicht erhöht, das direkte Bilirubin bei 3 Patienten (0.27 - 0.3 mg%). Das Plasmacholesterin zeigte bei 7 Patienten eine Erhöhung, bei einem Patienten eine Erniedrigung.

Bei 15 Patienten wurde der Kupferspiegel im Serum bestimmt, in 8 Fällen lag er über der Norm, wobei man in 6 Fällen von einem reziproken Verhalten zum Eisenspiegel sprechen kann. Die AP war in 6, die LAP in 12 Fällen erhöht. Eine gleichzeitige Erhöhung von AP und LAP lag bei 4 Patienten vor. Eine Übersicht über die Absolutwerte gibt Abb. 4.

b) exogen:

Belastung mit Bromsulphophthalein: Die prozentuale Retention 45 Minuten post injectionem lag lediglich bei einem Patienten oberhalb der Normalgrenze von 5 %, alle anderen Kinder zeigten ein normales Funktionsergebnis.

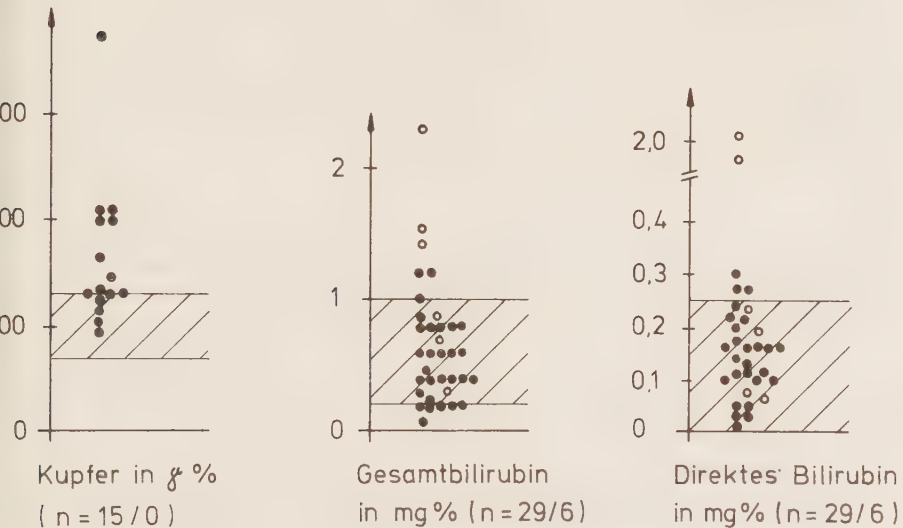
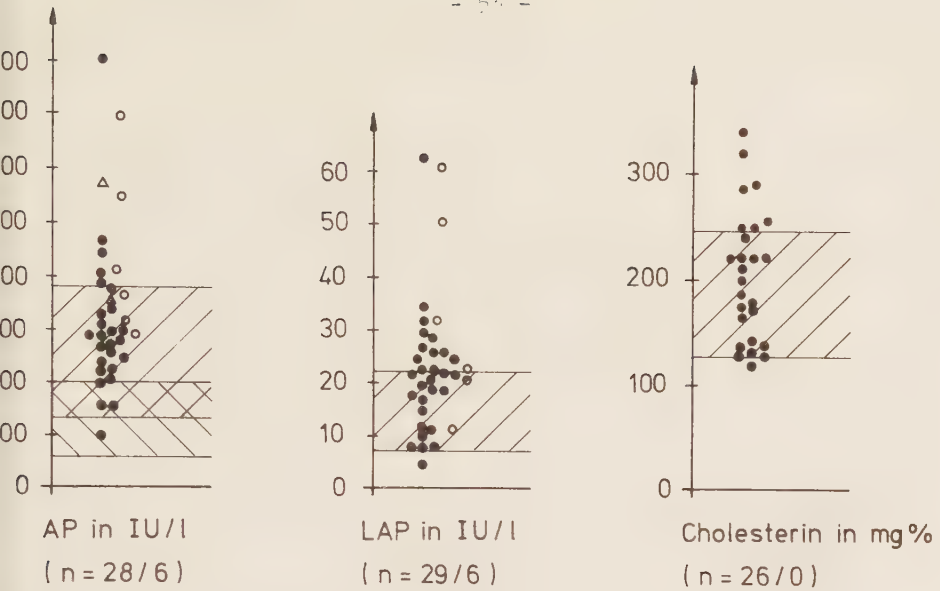
Leberszintigramm mit Bengalrosa: Bei 14 Patienten konnte die Speicher- und Exkretionsfunktion der Leber zusätzlich durch ein Szintigramm mit einer Gammaszintillationskamera beurteilt werden. In 11 Fällen war das Funktionsergebnis sicher normal, 3mal waren Aufnahme und Sekretion des radioaktiven Farbstoffes etwas verzögert.

5. Syntheseleistung der Leber (Abb. 5)

Der prozentuale Anteil der Albumine an den Serumproteinen lag in 13 Fällen unter der Norm, in 3 Fällen war er erhöht.

Das Coeruloplasmin, das ebenfalls in der Leber produziert wird, war nur in 3 Fällen vermindert und in einem Fall vermehrt.

Der Gerinnungsstatus war in den meisten Fällen normal, lediglich 2 Patienten zeigten eine Erniedrigung des Quickwertes auf 23 % bzw. 54 % (Normalwerte 75-100 %) und eine leichte Erhöhung der partiellen Thromboplastinzeit auf 55,14 bzw. 58,5 Sekunden (Normalwerte 40 - 55 Sekunden). In einem Fall war der Quickwert allein auf 60 % vermindert. 3 weitere Kinder lagen mit ihrer partiellen Thromboplastinzeit an der oberen Normgrenze.



Normalbereich



2-14 Jahre



> 14 Jahre

Abb. 4 Veränderungen der Lebersekretionsleistung

- = Patienten mit intrahepatischem Block
- = Patienten mit extrahepatischem Block
- 2-14 Jahre alt
- △ = Patienten mit extrahepatischem Block
- > 14 Jahre alt

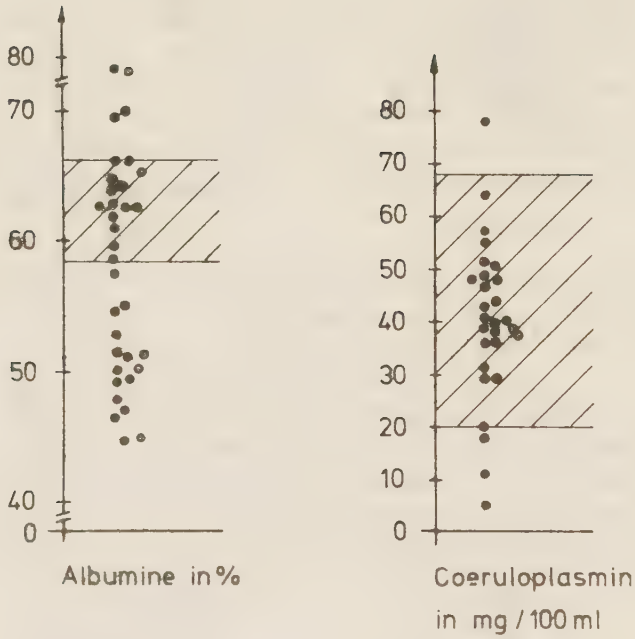


Abb. 5 Veränderungen der Lebersyntheseleistung

- = Patienten mit intrahepatischem Block (n = 29 / 6)
- = Patienten mit extrahepatischem Block (n = 5 / 2)



Normalbereich

6. Untersuchung der Serumproteine

a) Gesamteiweiß und Elektrophorese

Bei 3 Patienten war das Gesamteiweiß um 0.4 - 1.4 g% erniedrigt, weitere 4 Patienten zeigten eine Erhöhung um 0.1 - 1.1 g%. Aus Abbildung 6 können die altersabhängigen Normbereiche und die Abweichungen innerhalb dieser Gruppen entnommen werden.

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine ergab folgende Befunde (siehe auch Abb. 6):

Das Verhalten des Albumine wurde schon im Abschnitt "Syntheseleistung" geschildert.

Die Alpha-1-Globuline zeigten in 12 Fällen eine Erniedrigung und in einem Fall eine Erhöhung, während die Alpha-2-Globuline 13mal erhöht und 3mal erniedrigt waren. Zusätzlich zu der Alpha-2-Globulinvermehrung fand sich bei 5 Patienten eine Erhöhung der Beta-Globulin-Fraktion, ein weiteres Kind hatte eine Beta-Globulin-Vermehrung bei normalem Alpha-2-Globulin.

Die Gamma-Globuline erwiesen sich in 12 Fällen z.T. als stark vermehrt (19.2 bis 25.7 %) und lediglich in 3 Fällen als vermindert.

b) Die radiale Immundiffusion nach Mancini

erlaubt eine quantitative Erfassung der Serumproteine.

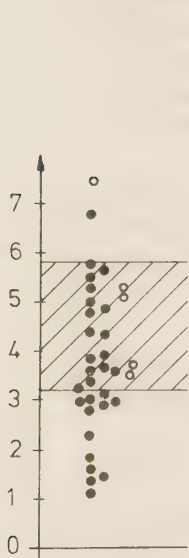
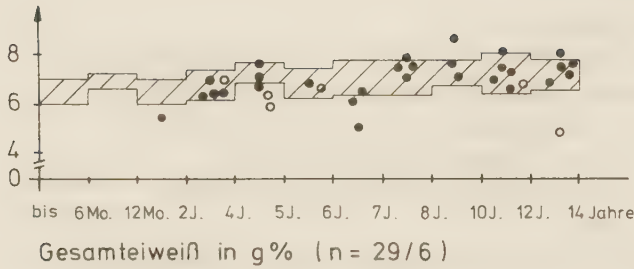
Wie schon erwähnt, war das Coeruloplasmin in fast allen Fällen normal. Das Transferrin, das wie das Coeruloplasmin in der Leber produziert wird, zeigte sich neben 13 normalen Befunden 3mal leicht erhöht und 5mal leicht erniedrigt.

Das β_1 A-Globulin war bei 18 Bestimmungen 11mal normal, 1mal erhöht und 6mal erniedrigt.

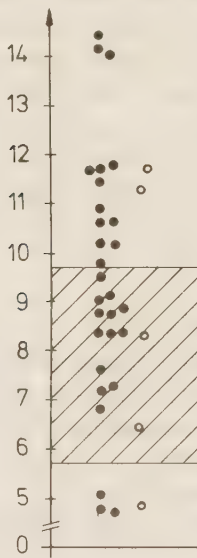
Das γ -Antitrypsin zeigte eine eindeutige Tendenz zur Erhöhung: Bei nur 3 normalen Befunden und einer Verminderung waren die Werte 15mal z.T. stärkergradig erhöht.

Ebenfalls zu einer Vermehrung tendierte das IgA, das bei 6 normalen Befunden und 3 leichten Verminderungen in 14 Fällen leicht bis mäßig erhöht war.

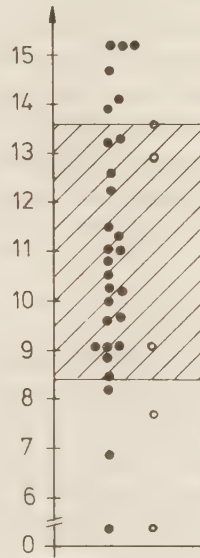
Als weitaus am stärksten erhöht zeigte sich das IgG. Bei nur 2 Befunden an der oberen Grenze lag dieses Serumprotein 22mal z.T. stark über den jeweiligen altersabhängigen Normalbereichen.



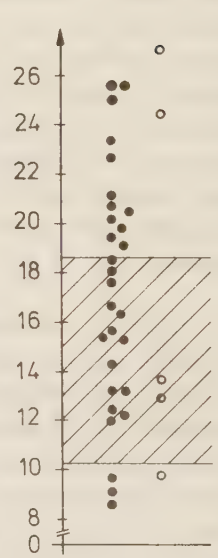
α_1 -Globuline in %
(n = 29/5)



α_2 -Globuline in %
(n = 29/5)



β -Globuline in %
(n = 29/5)



μ -Globuline in %
(n = 29/5)

Abb. 6 Serumelektrophorese

- - Patienten mit intrahepatischem Block
- - Patienten mit extrahepatischem Block



Normalbereich

Albumine siehe Abb. 5

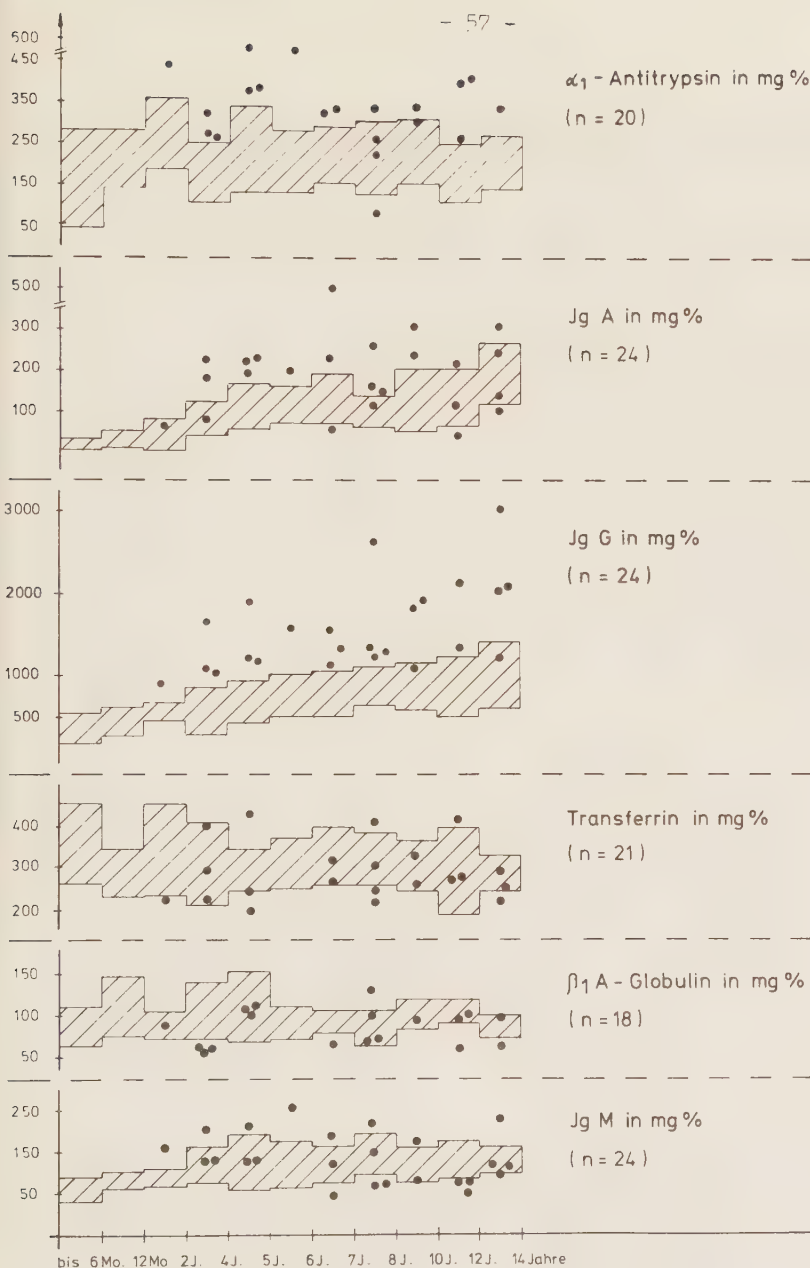
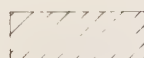


Abb. 7 Quantitative Bestimmung der Serumproteine
mit der radialen Immunodiffusion nach Mancini

● = Patienten mit extrahepatischem Block



Normalbereich

Bei der Bestimmung des IgM ergaben sich neben 10 normalen Werten 8 Erhöhungen und 6 Verminderungen (Absolutwerte siehe Abb. 7).

Aus diesen Werten geht hervor, daß auch die Quotienten $\frac{\text{IgA}}{\text{IgM}}$ und besonders $\frac{\text{IgG}}{\text{IgM}}$ in den meisten Fällen erhöht waren.

7. Histologisches Bild des Leberparenchyms

Die empfindlichste Methode für die Verifizierung eines geringen Leberschadens ist die sorgfältige histologische Untersuchung des mittels Leberblindpunktion oder intraoperativ gewonnenen Parenchyms. Von allen 29 Patienten wurden z.T. mehrfach Stanzzyylinder oder Keilexzisionen entnommen. Die Organarchitektur war in keinem Fall gestört, Portalvenenveränderungen sowie Anhaltspunkte für eine venoocclusive Erkrankung der Venae hepaticae wurden nicht beobachtet.

In allen Fällen waren jedoch, wenn auch zum Teil nur angedeutet, Veränderungen im Feinbau der Leber zu sehen. Diese beschränkten sich nicht auf den Periportalbereich, sondern waren bemerkenswerterweise auch im sogenannten zentralen Läppchenbereich lokalisiert. In 25 Fällen beobachteten wir eine Erweiterung der Sinus und in 26 Fällen eine Kollagenisierung der Sinuswände, also zentrale Fibrosen. Die Sinusektasien waren 22mal gering und 3mal mäßig ausgeprägt, während die zentralen Fibrosen 20mal leicht, 5mal mäßig und einmal stark ausgeprägt erschienen. Zusätzlich fanden wir noch bei 12 Patienten kleintropfige Verfettungen (5mal leicht, 6mal mäßig, 1mal stark ausgeprägt), und bei 15 Patienten Entzündungen und Fibrosen im Periportalbereich (13mal leicht, 2mal mäßig); in weiteren 4 Fällen fielen uns außerdem noch geringe Nekrosen im Bereich der Zentralvenen auf (siehe Abb. 8 und 9-12).

Von 7 Patienten liegen mehrere Biopsien vor. Zwischen den einzelnen Parenchymentnahmen lag ein Zeitraum von 1 - 5 Jahren, in dem eine operative Therapie zur Beseitigung des Pfortaderhochdruckes vorgenommen wurde. Die Befunde zeigten bei einem Patienten eine Verschlechterung, bei einem anderen eine Verbesserung und bei den restlichen 5 Patienten keine Veränderung.

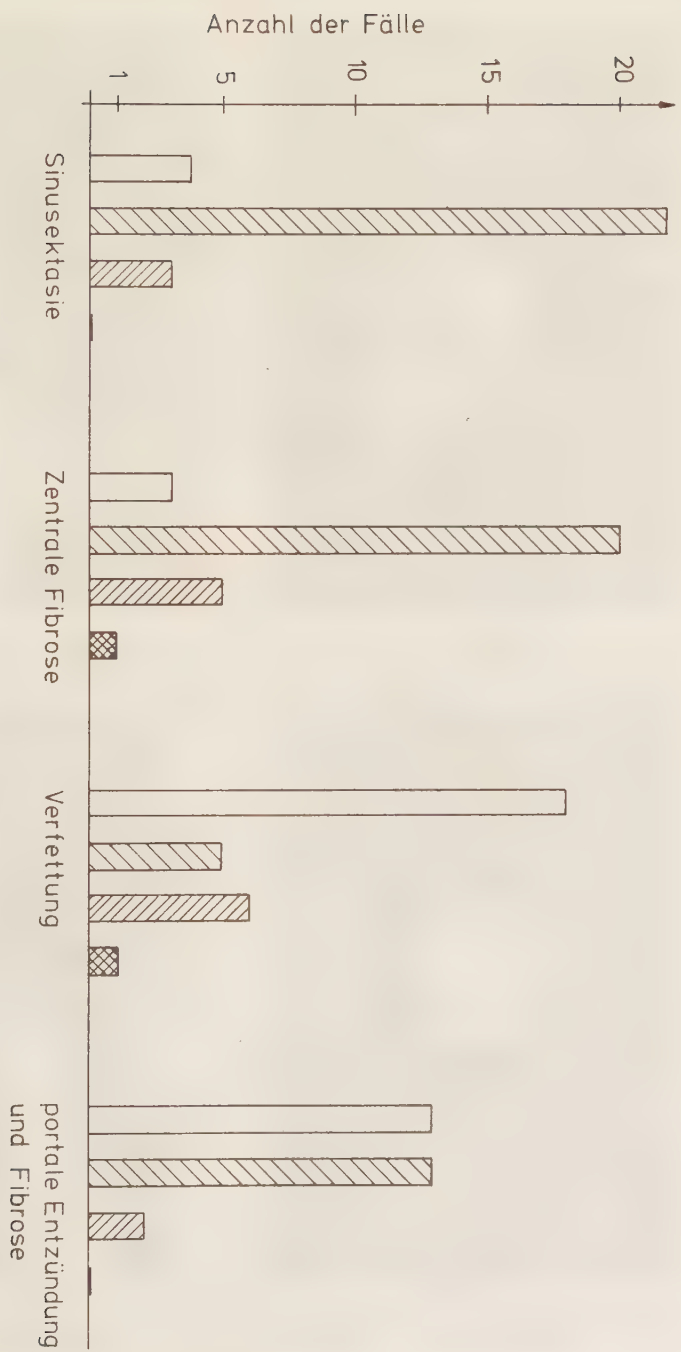


Abb. 8 Histologische Veränderungen beim praehepatischen Block (n = 29)

= keine Veränderungen
 = gering ausgeprägte Veränderungen
 = mäßig ausgeprägte Veränderungen

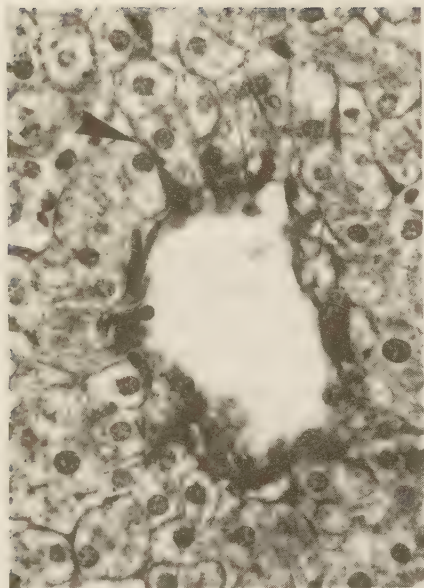


Abb. 9

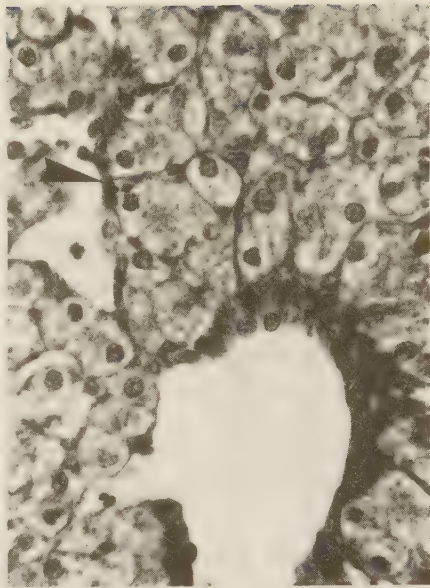


Abb. 10

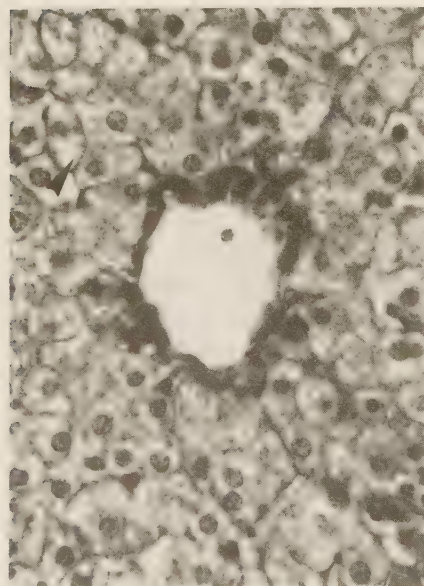


Abb. 11

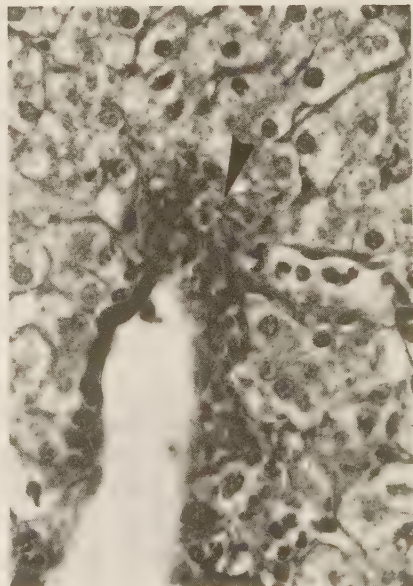


Abb. 12

Zu nebenstehenden Abbildungen:

Portalvenenthrombose.

- Abb. 9 Nur stellenweise kurze Kollagenlamellen, die von der Vena hepatica aus ("Zentralvene") in die Sinuswand einstrahlen (■). Grad I Veränderung. HE, 100x.
- Abb. 10 Längere Kollagenlamellen bei erweiterter Sinuslichtung, Kollagenisierung der Sinuswände (■). Auch die Venenwand insgesamt kollagenreicher und verdickt. Grad II Veränderung. HE, 100x.
- Abb. 11 Deutliche Vermehrung von Kollagenfasern im Bereich der Vena hepatica mit Wandverdickung und Ausstrahlung der Fasern entlang der Sinuswände (■). Grad III Veränderung. HE, 100x.
- Abb. 12 Gelegentlich erkennbare feine Vakuolisierung des Zytoplasmas entsprechend einer geringen kleintropfigen Verfettung, bevorzugt im "zentrolobulären" Läppchenbereich (■). HE, 100x.

Betrachtet man die histologischen Veränderungen als Parameter des Alters, so kann man erkennen, daß die Sinusektasien und zentralen Fibrosen in der Patientengruppe mit einem Alter von mehr als 8 Jahren etwas häufiger und stärker ausgeprägt sind als in der Gruppe mit einem Lebensalter von weniger als 8 Jahren (siehe Abb. 13).

8. Weitere Untersuchungen

a) Elektrolyte, anorganisches Phosphat, Kreatinin, Harnstoff-N: Die Serumelektrolyte, sowie Kreatinin und Harnstoff-N waren in allen Fällen normal, das PO_4^- war bei 8 normalen Befunden 14mal erhöht und einmal erniedrigt (siehe Abb. 14).

b) Ammoniak:

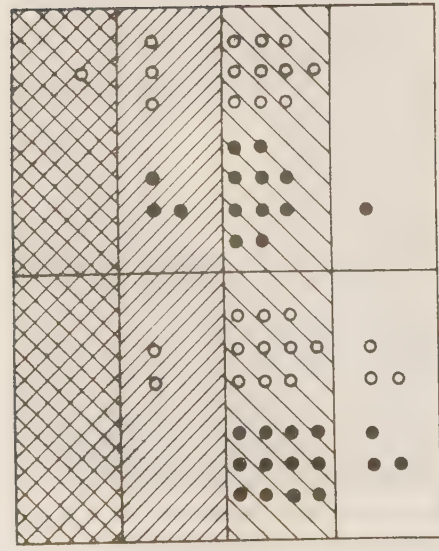
Wegen technischer Schwierigkeiten bei der Bestimmung sind die folgenden Werte mit Vorbehalt zu betrachten.

5 Patienten hatten einen normalen, weitere 5 einen erniedrigten und 14 Patienten einen erhöhten Ammoniakspiegel im venösen Blut. Der Durchschnittswert lag bei $120.2 \pm 14.09 \%$.

Trotz der notwendigen Einschränkung kann eine Tendenz zur Erhöhung festgestellt werden (siehe Abb. 14).

c) Beutlertest:

Der Beutlertest zum Ausschluß einer Galaktosämie verlief bei allen Patienten negativ, d.h. die Aktivitäten der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase in den Erythrocyten waren normal.



Alter: < 8 Jahre (n = 15) > 8 Jahre (n = 14)

- = Sinusektasie
- = zentrale Fibrose

Abb.13 Häufigkeit histologischer Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter

-  = keine Veränderungen
-  = gering ausgeprägte Veränderungen
-  = mäßig ausgeprägte Veränderungen
-  = stark ausgeprägte Veränderungen

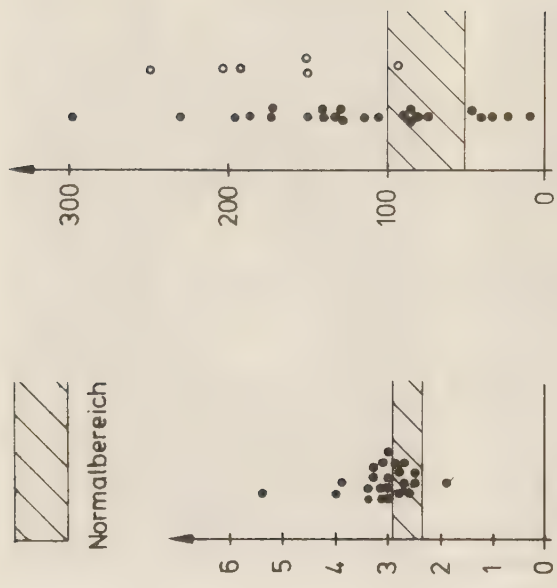


Abb.14 Anorganisches Phosphat (n = 23/0) und Ammoniak (n = 24/6) im Serum

- = Patienten mit intrahepatischem Block
- = Patienten mit extrahepatischem Block

DISKUSSION

Da der praehepatische Block ein seltenes Krankheitsbild ist, liegt dieser Arbeit nur ein verhältnismäßig kleines Patientengut von 29 Kindern zugrunde. Dennoch wird der Versuch einer Interpretation der Ergebnisse gemacht.

Der Nachweis einer Leberschädigung leichten Grades gelingt wegen der großen Parenchymreserve dieses Organs und der damit verbundenen Unzulänglichkeiten der Untersuchungsmethoden nur sehr schwer. Keine Methode - morphologischer oder funktioneller Art - gibt global über den genauen Zustand der Leber Auskunft. Es werden immer nur Partialfunktionen erfaßt, die nicht als repräsentativ für die Funktionsleistung des gesamten Organes angesehen werden können. Selbst aus dem histologischen Bild ist nicht immer die richtige Diagnose zu erstellen, da das morphologische Substrat der Leberfunktion, die Leberparenchymzelle lichtmikroskopisch nur grob beurteilt werden kann (SCHMIDT, 1967). Es ist durchaus möglich, daß trotz eines normalen histologischen Bildes auf Grund deutlich erhöhter Aktivitäten leberspezifischer Enzyme im Serum eine Leberschädigung angenommen werden muß, und daß umgekehrt trotz vorhandener histologischer Veränderungen z.B. die Kapazität des gesamten Organes ausreicht, um Funktionsproben normal erscheinen zu lassen. Nur die gemeinsame Beurteilung aller Untersuchungsbefunde kann zu einer zuverlässigen Diagnose führen.

Die im Rahmen dieser Arbeit zum Nachweis einer Leberschädigung beim praehepatischen Block erhobenen Befunde wurden auf ihre Aussagefähigkeit geprüft und mit Befunden primär lebergeschädigter Kinder verglichen.

1. Klinische Anzeichen

Bei Patienten mit postsinusoidalem oder sinusoidalem Block ist ein Ascites wesentlich häufiger zu erwarten als bei Patienten mit praesinusoidalem Block.

Nur 6 unserer 29 Patienten mit extrahepatisch bedingter portaler Hypertension entwickelten einen Ascites, während dieses Symptom bei den Patienten mit intrahepatischem Block in 3 von 6 Fällen zur Beobachtung kam. Interessant ist der Zusammenhang mit vorangegangenen Blutungen. Alle Patienten,

die einen Ascites entwickelten, hatten vorher geblutet. Schon MARKOFF (1954) wies auf diesen Zusammenhang beim praehepatischen Block hin. Ein Ascites bei dieser Blockform dürfte daher nicht auf einer gestörten Leberfunktion, sondern auf einem durch Blutverlust erniedrigten kolloidosmotischen Druck, auf erhöhten portalen Druckwerten oder - nach MARKOFF (1954) und BAGGENSTOSS und WOLLAEGGER (1956) - auf mangelhafter Ausbildung hepatoportalener Kollateralen beruhen.

Eine leichte Hepatomegalie als fakultatives Symptom beim praehepatischen Block wurde in 16 von 29 Fällen beobachtet. Die Konsistenz der Lebern erschien nicht verändert, Druckschmerzhaftigkeit bestand nicht. Rückschlüsse auf eine Leberfunktionsstörung können aus diesem Palpationsbefund nicht gezogen werden.

Bei 3 Patienten wurden Hämatome, bei einem weiteren Patienten petechiale Blutungen gefunden. Diese Befunde sind Anzeichen einer gestörten Blutgerinnung. Die Gerinnungsstaten dieser 4 Kinder lagen im Normbereich, lediglich die Thrombozyten waren stark vermindert. Dieser Befund läßt sich durch unmittelbar vorausgegangene Blutungen (3 Fälle) oder durch eine splenogene Markhemmung (1 Fall) erklären.

Je einmal wurde ein Palmaerythem sowie ein Spider Naevi beobachtet. Beide Symptome werden als kutane Manifestation einer verstärkten peripheren Durchblutung im Rahmen des hyperzirkulatorischen Syndroms bei Patienten mit portaler Hypertension gewertet (siehe auch S. 14).

Die nicht altersgemäße Entwicklung von 5 Patienten läßt sich auf die ausnahmslos schweren Krankheitsverläufe mit häufigen Blutverlusten und Krankenhausaufenthalten dieser Kinder erklären.

2. Blutbildveränderungen

Die Blutbilder der Patienten, die mit Blutverlusten zur Aufnahme in unsere Klinik kamen (Gruppe I), lassen naturgemäß keine Rückschlüsse auf Leberstörungen zu. Interessant ist, daß nicht nur Kinder, die mit akuten Blutungen in die Klinik kamen, Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Leukopenie, Thrombopenie sowie eines Eisenmangelzustandes aufwiesen,

sondern daß auch Patienten, die der Anamnese nach schon eine geraume Zeit blutungsfrei gewesen zu sein schienen, von diesen Veränderungen betroffen waren. Aus Abbildung 2 geht hervor, daß die Unterschiede in den verschiedenen Parametern wie Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit und auch Leukozyten nicht nennenswert sind. Lediglich der Eisenmangel und als Folge davon das Hb_E sind in Gruppe I aufgrund des Blutverlustes deutlich häufiger vermindert als in Gruppe II.

Die Anämien der Patienten von Gruppe II finden möglicherweise ihre Erklärung in mangelnder Zufuhr oder Resorption von Eisen, oder in okkulten Blutungen aus Varizen oder Ulcera.

Als weitere Möglichkeit, mit der sich auch die in einigen Fällen verminderten Leukozyten- und Thrombozytenwerte erklären ließen, muß eine Reifungshemmung im Rahmen des Hyperspleniesyndroms in Betracht gezogen werden. Nach einer Milzexstirpation, die 13 von 15 Patienten aus Gruppe II bereits hinter sich hatten, bessern sich nach HARTWICH (1972) zwar meist Leuko- und Thrombopenie, selten dagegen die Anämie.

Die Erniedrigung der Hämatokritwerte kann auch im hyperzirkulatorischen Syndrom eine Erklärung finden (LIEHR und KASPER, 1975). Besonders bei Patienten mit ausgeprägten portokavalen Umgehungskreisläufen wird eine Ausweitung des plasmatischen Verteilungsraumes und damit eine Erniedrigung des Hämokrits beobachtet. Auf Grund dessen ist eine zugleich bestehende normochrome Anämie als Verdünnungsanämie aufzufassen.

Diese Veränderungen sind jedoch bei dem Krankheitsbild der portalen Hypertension nicht obligat, sondern an die Entwicklung eines ausgeprägten portokavalen Shuntvolumens gekoppelt (LIEHR und KASPER, 1975).

3. Austritt zellständiger Substanzen

Wie im Kapitel "Methoden" ausführlich dargelegt, treten aus geschädigten Hepatozyten Fermente aus, die dann im Serum in höherer Aktivität nachgewiesen werden können:

Eine Permeabilitätssteigerung führt zu einem stärkeren Anstieg der GPT gegenüber der GOT, ausgedehnte Zellnekrosen dagegen

zu einem stärkeren Aktivitätsanstieg der GOT und einer deutlichen Erhöhung der GLDH im Serum.

Bei den 4 Patienten, die einen leichten bis mäßigen Anstieg der GLDH zeigten, lag der Quotient $\frac{\text{GOT} \times \text{GPT}}{\text{GLDH}}$ weit über 50, was gegen eine stärkere Leberschädigung spricht. Erstaunlicherweise war der DE RITIS-Quotient von 5 der 6 Patienten, deren GOT und GPT oberhalb der Norm lagen, größer als 1, was eigentlich auf eine stärkere Zellschädigung hinweist. Da sich aber die Absolutwerte der Enzyme nur zwischen 25 und 69 IU bewegten, kann man auch bei diesen Patienten nicht auf eine stärkere Leberschädigung schließen.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß bei 12 von 29 Patienten mindestens eines dieser 3 Enzyme nicht im Normbereich lag. 5 Kinder zeigten eine Erhöhung von GOT und GPT, 3 sogar einen Anstieg von GOT, GPT und GLDH. Die Absolutwerte lagen nicht sehr hoch aber bei chronischen Leberveränderungen tritt die Zellschädigung hinter die Mesenchymreaktion zurück und die Aktivitäten der Transaminasen sind wesentlich weniger erhöht als bei akuten Schädigungen (SCHMIDT, 1967).

Ein weiteres nekroseanzeigendes Enzym ist die relativ unspezifische LDH. Außer in der Leber, in Herz- und Skelettmuskulatur ist dieses Ferment auch in den Erythrozyten lokalisiert und somit bei einer Hämolyse erhöht. Bei allen Formen chronischer Lebererkrankungen ist die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt, bedingt durch den gesteigerten Erythrozytenabbau in der Milz und durch die allgemeine Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems (HARTWICH, 1972). Damit verbunden ist eine Aktivitätszunahme der LDH im Serum. Die bei 18 Patienten zum Teil deutlich erhöhten LDH-Werte sind als Ausdruck eines gesteigerten Erythrozytenabbaues zu werten, da sich für eine nekrotisierende Lebererkrankung kein weiterer Anhalt fand. Beziehungen zu den Transaminasen ergaben sich nicht. Einander entsprechende Veränderungen von Enzymwerten und anderen Befunden wurden ebenfalls nicht beobachtet.

Die Aktivitätszunahmen der Enzyme bei den 6 Patienten mit intrahepatischem Block waren deutlicher (s. Abb. 3). Mit Ausnahme eines Kindes dieser Gruppe hatten alle zum Teil

erheblich erhöhte GOT-, GPT- und LDH-Werte. Beim Vergleich der beiden Gruppen muß festgestellt werden, daß zwar die Kinder mit intrahepatischem Block deutlichere Anzeichen eines Leberschadens zeigten, daß aber auch bei einem Teil der Patienten mit extrahepatischem Verschuß auf Grund der erhöhten Enzymaktivitäten der Verdacht auf eine leichte Leberschädigung gegeben ist. Bei Leberschädigung kommt es auch zu einem Abstrom von Eisen aus den Hepatozyten. Es ist zu bedenken, daß viele unserer Patienten gleichzeitig durch Blutverluste vermehrt Eisen verloren. Dadurch überlagern sich zwei Vorgänge: Eisenaustritt aus den Hepatozyten und Eisenverlust durch Blutungen. Somit ist der Serumeisenspiegel bei Patienten mit Blutverlusten zur Diagnose eines Leberschadens nicht verwertbar.

4. Sekretionsleistung der Leber

a) endogen:

Eine Hyperbilirubinämie ist bei Ausschluß einer Hämolyse ein empfindlicher Indikator für das Vorliegen einer Lebererkrankung. Über die Art der Leberschädigung läßt dieser Test jedoch keine Aussagen zu.

Als Folge einer Leberzellstörung kommt es zur einer Störung der Bilirubinaufnahme, der Konjugation oder der Sekretion in die Canaliculi.

5 unserer Patienten zeigten eine leichte Störung des Bilirubinstoffwechsels. 2mal war das Gesamtbilirubin bei normalem direkten Bilirubin erhöht, 3mal allein das direkte Bilirubin. Ersteres könnte auch Ausdruck eines erhöhten Angebotes (Hämolyse), letzteres Ausdruck einer gestörten Ausscheidung (Cholestase) sein. Weitere Indizien für derartige Störungen ergaben sich jedoch nicht. Von den 6 Patienten mit intrahepatischem Block zeigten 3 deutliche Erhöhungen von direktem und indirektem Bilirubin, die Werte der 3 anderen lagen jedoch im Normbereich trotz nachgewiesener Leberschädigung (s. Abb. 4).

Das Plasmacholesterin zeigte bei 7 Patienten eine Erhöhung, bei einem Patienten eine Erniedrigung. Die Erhöhung könnte auf eine leichte Cholestase, die Erniedrigung auf eine verminderte Synthese in der Leber hinweisen.

Der bei 8 Patienten erhöhte Kupferspiegel im Serum deutet ebenfalls auf eine Cholestase hin. Eine gleichzeitige Steigerung der AP- und LAP-Aktivitäten im Serum, wie sie bei 4 Patienten gefunden wurden, ist ebenfalls ein Indiz für eine Cholangitis oder Cholestase - abgesehen von einer Erhöhung bei biliärer Zirrhose, primärem Leberkarzinom und Metastasenleber.

Mehrere für ein solches Krankheitsbild typische Befunde (Erhöhung von Kupfer, Cholesterin, Bilirubin, AP, LAP) zeigten 11 Kinder (siehe Tab. V).

Patient	Bilirubin	Cholesterin	Kupfer	AP	LAP
1	↑		↑	↑	↑
2		↑	↑		↑
3	↑				↑
4				↑	↑
5				↑	↑
6				↑	↑
7			↑		↑
8		↑	↑		
9		↑			↑
10		↑	↑		
11		↑		↑	

Tabelle V Kombination von Befunden bei 11 Patienten, die den Schluß auf eine leichte Cholangitis zulassen.

Da die Bilirubinwerte für eine Cholestase zu niedrig erscheinen, sind diese Veränderungen wohl als Ausdruck einer leichten Cholangitis zu werten.

Eine alleinige Erhöhung der AP, wie sie bei 2 Patienten vorlag, könnte auf eine "Osteopathie" im weitesten Sinne hinweisen; eine erhöhte LAP bei normaler AP (6 Patienten) ist möglicherweise Zeichen einer chronischen Leberparenchymschädigung, die Transaminasen müssen dabei nicht unbedingt erhöht sein (WEBER, 1962). Es wurde bei unseren Patienten keine Parallelität zwischen AP, LAP und den Transaminasen gefunden.

b) exogen:

Funktionsproben mit Bromthalein oder radioaktiv markiertem Bengalrosa prüfen die Fähigkeit des gesamten Organes, die angebotene Substanz auszuscheiden. Diese Proben sind nicht empfindlich genug bzw. die Funktionsreserve der Leber ist zu groß, als daß leichtere Schädigungen, wie sie bei unseren Patienten vorliegen, angezeigt werden könnten.

Diese Tatsache stimmt mit den Untersuchungen von SHERLOCK et al. (1964), die Patienten mit extrahepatischem Block über einen langen Zeitraum beobachten konnten, überein. Die jüngeren Patienten (0 - 20 Jahre) zeigten auch im Rahmen dieser Untersuchungsreihe keine erhöhten Bromthaleinretentionen, die Werte der älteren Patienten (20 - 80 Jahre) lagen jedoch in einem hohen Prozentsatz über der Norm. Der Anteil der Patienten mit pathologischen Bilirubin- und Albuminwerten nahm ebenfalls mit dem Alter deutlich zu. Die von den Autoren als Erklärung angebotene vorzeitige Alterung der Hepatozyten bei Patienten mit praehepatischem Block verdient Beachtung (siehe auch Seite 30).

5. Syntheseleistung der Leber

Die Abnahme der Albumine im Serum geht nach POPPER und SCHAFFNER (1961) mit dem Grad der Leberzelldegeneration parallel. 13 unserer Patienten zeigten einen erniedrigten prozentualen Albuminspiegel.

Als zusätzliches Indiz für eine geschwächte Syntheseleistung der Leber wurden bei 4 Kindern pathologische Gerinnungswerte und bei 3 Kindern eine Verminderung des Coeruloplasmins gefunden.

Insgesamt zeigten 6 Kinder z.T. leicht veränderte Gerinnungsstatus. Bei 3 dieser Patienten muß auf Grund starker vorausgegangener Blutungen der Verdacht auf eine Verbrauchskoagulopathie ausgesprochen werden.

Es konnten jedoch bei den hier angeführten Patienten mit geschwächter Syntheseleistung keine weiteren mit diesen Veränderungen eindeutig übereinstimmenden Befunde erhoben werden. Einige dieser Kinder hatten z.B. erhöhte Enzymaktivitäten im Serum, andere dagegen nicht und umgekehrt waren nicht bei allen Patienten mit veränderten Enzymwerten die Albumine vermindert.

Von den 6 Patienten mit intrahepatischem Block hatten 4 einen erniedrigten Albuminspiegel, 3 zusätzlich einen leicht pathologischen Gerinnungsstatus.

6. Untersuchung der Serumproteine

a) Gesamteiweiß und Serumelektrophorese

In der Mehrzahl der Lebererkrankungen ist das Gesamteiweiß unverändert (FUCHS und IMMICH, 1970). Die Erniedrigung bei 3 unserer Patienten (alle aus Gruppe I) dürfte auf vorausgegangene Blutverluste zurückzuführen sein.

Die Veränderungen der Albuminfraktionen wurden bereits im Abschnitt "Syntheseleistung der Leber" diskutiert.

Eine Verminderung der α_1 -Globuline, wie sie in 12 Fällen festzustellen war, deutet ebenso wie ein erniedrigter Albuminspiegel auf einen Leberzellschaden hin.

Interessant ist, daß nur bei 2 Kindern beide Proteinfractionen gleichzeitig unterhalb der Norm lagen. Es konnte demnach bei einem Patientenkollektiv von 29 Personen in 23 Fällen eine Erniedrigung der Albumin-, der α_1 -Globulin- oder beider Proteinfractionen beobachtet werden.

Eine Erhöhung der α_2 -Globuline ist typisch für akutentzündliche Erkrankungen mit Nekrosebildung (FUCHS und IMMICH, 1970). 11 der 13 Patienten mit erhöhter α_2 -Globulin-Fraktion zeigten im histologischen Leberpräparat eine -wenn auch leichte- portale Entzündung. Umgekehrt war bei 16 Kindern mit diesem histologischen Befund in 11 Fällen ein erhöhter α_2 -Globulinspiegel zu beobachten. Von den 13 Patienten ohne portale Entzündung wiesen 11 auch keine Erhöhung in der α_2 -Globulin-Fraktion auf (s. Tab.VI).

Ein zusätzlich zum α_2 -Globulin-Anstieg erhöhter β -Globulinspiegel -wie bei 5 unserer Patienten beobachtet- kann auf eine länger bestehende Cholestase hinweisen. Weiter für eine Cholestase typische Befunde (siehe S.68) kamen jedoch nur bei einem Patienten zur Beobachtung.

Alle entzündlichen Erkrankungen, also auch Hepatitiden und Leberzirrhosen haben einen Anstieg der γ -Globuline im Serum zur Folge (vgl. auch S.38). Von den 16 Patienten mit histologisch gesicherter portaler Entzündung zeigten 9 einen er-

Die vorliegenden Befunde lassen sich gut mit den Ergebnissen von FATEH-MOGDAHAM et al. (1964) vergleichen. In dieser Untersuchungsreihe wurden bei Patienten mit chronischen Leberschäden starke Erhöhungen von IgG, mäßig bis starke Erhöhungen von IgA und leicht verminderte bis erhöhte Werte von IgM gefunden.

Eine Erklärung für die geringe Tendenz des IgM zur Erhöhung kann in der Splenektomie gefunden werden. Eine Splenektomie zieht nach FATEH-MOGDAHAM eine Verminderung des IgM nach sich. Von unseren Patienten waren nur noch 3 im Besitz ihrer Milz und diese 3 Kinder zeigten auch erhöhte IgM-Spiegel. Bei 3 Patienten waren die IgM-Spiegel trotz Splenektomie erhöht, es entzieht sich aber unserer Kenntnis, inwieweit das IgM ohne diese Operation erhöht wäre. Für diese These spricht noch, daß bei einem Patienten nach erfolgter Splenektomie das IgM von 231 mg% auf 118 mg% abfiel, während IgG und IgA stark anstiegen.

Beziehungen zwischen der Höhe der Immunglobuline und anderen pathologischen Befunden wurden nicht beobachtet. Wir befinden uns damit in Übereinstimmung mit FATEH-MOGDAHAM, der lediglich zwischen den Immunglobulinwerten und dem Grad der Mesenchymproliferation im histologischen Leberpräparat eine Korrelation feststellen konnte.

Von den Kindern mit intrahepatischem Block standen uns nur 3 Befunde zur Verfügung. Diese Werte weichen in keiner Weise von den Veränderungen ab, wie sie bei den Kindern mit praehepatischem Block gefunden wurden.

7. Histologisches Bild des Leberparenchyms

In der Regel ist eine exakte Leberdiagnostik ohne Histologie nicht möglich. Blindpunktionen erbringen nur bei diffusen Erkrankungen verwertbare Befunde, lokalisierte Prozesse erfordern eine PE unter Sicht.

Veränderungen im Feinbau der Leber wie Sinusektasien, zentrale Fibrosen, kleintropfige Verfettungen, Entzündungen und Fibrosen im Periportalbereich sowie geringe Nekrosen im Bereich der Zentralvenen waren bei allen Patienten in wechselnder Intensität zu beobachten. Diese Befunde entsprechen Veränderungen,

wie sie in der Leberhistologie am häufigsten als Folge einer venösen Abflußstörung der Leber, also eines posthepatischen Blockes beobachtet werden. Bei unseren Patienten ergab sich jedoch klinisch und röntgenologisch kein Anhalt für das Bestehen einer Leberstauung.

Nach Ausschluß einer Abflußstörung können diese Veränderungen also einen möglichen Hinweis auf einen praehepatischen Block geben. Da es jedoch nach unseren bisherigen Messungen und den Untersuchungen anderer Autoren (HEGEMANN und ZENKER, 1956, EWERBECK, 1965, STREICHER, 1971) bei Stauungen im großen Kreislauf nicht zu einer Erhöhung des Lebervenenendruckes kommt, bietet sich als pathogenetische Erklärung an, daß durch den verringerten portalen Blutzufuß und Nachlassen der "Vis a tergo" trotz vermehrter Arterialisierung der Leber ein "Versacken" des Blutes in den zentralvenennahen Sinusabschnitten eintritt, wodurch es zu einer Erweiterung der Sinus mit Fibrosierung der Wände kommt. Durch den verminderten und verlangsamten Blutzufuß ist weiterhin eine hypoxämische und nutritive Schädigung der Hepatozyten möglich, die sich in Form von Verfettung und Atrophie darstellt (ENGERT et al., 1972).

Auch AKOPJAN und DOLECKIJ (1973) beobachteten bei Kindern mit praehepatischem Block eine feintropfige Verfettung und Dystrophie der Zellen, eine Glykogeninfiltration der Hepatozyten und eine Fibrose der periportal Trakte, jedoch keine zentralen Fibrosen. Diese Autoren erklären die Veränderungen damit, daß die arterielle Kompensation bisher unbekannte Komponenten des portalen Blutes in den mit der normalen Entwicklung und Funktion des Organes verbundenen Vorgängen nicht ersetzen kann. Viele experimentelle Untersuchungen ergaben, daß die geringste Störung im normalen Zufluß aus der Pfortader zu degenerativen Veränderungen der Leber führt (DOLECKIJ und AKOPJAN, 1973). Weiterhin sind diese Autoren wie auch P. MEISTER der Ansicht, daß die Krankheitsdauer selbst eine bestimmende Rolle in der Genese der sekundären Leberveränderungen spielt, da die Befunde bei älteren Kindern und Erwachsenen ausgeprägter sind. In unserem Patientengut läßt sich ebenfalls eine gewisse Häufung der Sinusektasien und zentralen Fibrosen in den höheren Altersstufen feststellen. In diesem Zusammenhang sind die

Untersuchungen von BAGGENSTOSS und WOLLAEGER (1956) sowie von SHERLOCK et al. (1964) interessant.

BAGGENSTOSS und WOLLAEGER fanden in einer postmortalen Untersuchungsreihe bei 10 von 15 Erwachsenen mit praehepatischem Block geringe Entzündungen und Fibrosen im Portalbereich und wie in unseren Fällen zentrale netzförmige Fibrosen. Auch SHERLOCK et al. beschrieben funktionelle Leberveränderungen (Albuminabfall, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, leichter Bilirubinanstieg, pathologischer Bromthaleintest) fast ausnahmslos bei höheren Altersstufen, die sie als vorzeitige Alterung der Hepatozyten ansprechen.

8. Weitere Untersuchungen

Erhöhte Phosphatspiegel im Serum, wie sie bei 14 unserer Patienten zur Beobachtung kamen, können als Ausdruck einer verstärkten Wachstumsphase gewertet werden.

Die Tendenz zur Erhöhung der Ammoniakwerte findet ihre Erklärung im Leberbypass des Portalvenenblutes und nicht in einer eingeschränkten Entgiftungsfähigkeit der Leber selbst.

Bei den Patienten mit intrahepatischem Block lagen die Ammoniakwerte mit einer einzigen Ausnahme zwischen 150 und 250 μ g%. Auf eine im Vergleich zur Patientengruppe mit praehepatischem Block stärker eingeschränkte Entgiftungsfähigkeit der Leber kann aus diesen Werten nicht geschlossen werden (Abb. 12).

Erwähnenswert scheint weiterhin, daß -im Gegensatz zu anderen Krankheitsbildern- bei 4 unserer Patienten mit Pfortaderthrombose nach Operationen bzw. Narkosen hochgradige Veränderungen der Leberfunktionsproben eintraten. So bewegten sich die GOT- und GPT-Werte postoperativ zwischen 60 und 70 IU, bzw. zwischen 45 und 80, und die Bilirubinwerte stiegen auf 3 bis 5 mg%. Obwohl sich diese Werte in den folgenden postoperativen Tagen wieder normalisierten, könnten sie als Ausdruck einer vermehrten Vulnerabilität der Leber gegenüber diversen Noxen auf Grund der veränderten Leberdurchblutung angesehen werden.

Zusammenfassend lassen sich aus diesen Untersuchungen folgende Aussagen machen:

1. Entgegen der allgemeinen Auffassung sind beim praehepatischen Block im Kindesalter histologische Leberveränderungen in Form von Sinusektasien, Kollagenisierung der Sinuswände im Bereich der Zentralvenen sowie Leberzellverfettungen, -Atrophien und -Nekrosen in wechselnder Intensität nachweisbar. Diese an sich uncharakteristischen Veränderungen geben nach Ausschluß einer venookklusiven Erkrankung der venae hepaticae oder einer Abflußstörung in der vena cava einen möglichen differentialdiagnostischen Hinweis auf einen praehepatischen Block.

2. Die Ursache der beschriebenen Leberveränderungen ist in der veränderten Blutversorgung der Leber zu suchen. Durch den verringerten portalen Zufluß und das Nachlassen der "Vis a tergo" könnte ein Rückstau des Blutes in den zentralvenennahen Sinusabschnitten eintreten und zu einer hypoxämischen und trophischen Schädigung der Hepatozyten führen. Möglicherweise ist auch eine durch die veränderte Blutzusammensetzung, d.h. durch das Fehlen von Pfortaderblut gestörte Ernährung der Leberzelle verantwortlich für eine über der Norm liegende Vulnerabilität der Leber. Viele experimentelle Untersuchungen ergaben, daß die geringste Störung im normalen Zufluß aus der Pfortader zu degenerativen Veränderungen führt (AKOPJAN und DOLECKIJ, 1973).

3. Mit den üblichen Leberfunktionsproben und blutchemischen Untersuchungsmethoden sind diese Veränderungen nicht eindeutig erfaßbar.

Bei einigen Patienten zeigten sich zwar leichte Anstiege der Transaminasen, bei einigen anderen ergab sich der Verdacht für das Vorliegen einer Cholangitis, eine weitere Gruppe wies eine etwas verminderte Syntheseleistung der Leber auf, eine Korrelation dieser Befunde wurde jedoch nicht gefunden.

Lediglich die Serumelektrophorese und besonders die radiale Immunodiffusion nach Mancini erbrachten eindeutige, wenn auch für sich allein unspezifische Befunde:

- 23 von 29 Patienten wiesen eine prozentuale Verminderung der Albumin-, der α_1 -Globulin- oder beider Proteinfractionen auf.

- Eine Beziehung zwischen portaler Entzündung im histologischen Präparat und prozentualer Erhöhung der α_2 - und der γ -Globulinfraktionen wurde beobachtet.
- Die quantitative Bestimmung der Serumproteine erbrachte in fast allen Fällen eine deutliche Erhöhung des α_1 -Antitrypsins und der Immunglobuline A und G.
- In Übereinstimmung mit FATEH-MOGDAHAM sahen auch wir einen Zusammenhang zwischen Splenektomie und IgM-Abfall.
- Eine Korrelation zwischen Immunodiffusion und histologischem Präparat war nicht zu erkennen.

4. Die Leberveränderungen selbst besitzen für die Kinder ihrer geringen Ausprägung wegen noch keinen Krankheitswert. Der in vielen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel ist meist durch Restriktion der Eiweißzufuhr, und gegebenenfalls durch zusätzliche Gaben von Lactulose zu normalisieren. Der vermehrten Vulnerabilität der Leber gegenüber diversen Noxen (z.B. Anästhetika) ist durch die Vermeidung lebertoxischer Substanzen besonders unter Narkosebedingungen Rechnung zu tragen.

5. Eine prognostische Bedeutung muß diesen Veränderungen zuerkannt werden. Schon in unserem verhältnismäßig jungen Patientengut läßt sich -wie in der Arbeit von AKOPJAN und DOLECKIJ (1973)- eine Häufung der ausgeprägten histologischen Befunde bei den höheren Altersstufen erkennen. SHERLOCK et al. (1964) sowie BAGGENSTOSS und WOLLAEGER (1956) fanden die beschriebenen Veränderungen nur im Erwachsenenalter, nicht im Kindesalter.

Diese Tatsachen und die Annahme einer verstärkten Vulnerabilität oder vorzeitigen Alterung der Hepatozyten zwingen uns -neben der notwendigen Beobachtung des Ammoniakspiegels und einer eventuellen Varizenentwicklung im Oesophagus - zu häufigen Kontrollen dieser Patienten und zu speziellen Narkoseverfahren im Operationsfall.

ZUSAMMENFASSUNG

I. 29 Kinder im Alter von 1 bis 16 Jahren mit praehepatischem Block wurden in der Kinderchirurgischen Universitäts-Kinderklinik zum Teil bis zu viermal einer klinischen, blutchemischen, röntgenologischen und histologischen Untersuchung unterzogen. In allen Fällen wurden der praehepatische Verschuß angiographisch nachgewiesen und das gleichzeitige Bestehen eines intrahepatischen Blockes zusätzlich durch eine Leberbiopsie ausgeschlossen.

II. Die Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen zu leisten:

1. In welchem Ausmaß und in welcher Häufigkeit sind histologische Leberveränderungen beim praehepatischen Block im Kindesalter nachweisbar?
2. Welcher Art könnte der pathogenetische Mechanismus sein?
3. Sind diese Veränderungen durch die Routinefunktionsproben der Leber und durch blutchemische Untersuchungsmethoden erfaßbar?
4. Wie sind der Krankheitswert bzw. die prognostische Bedeutung zu beurteilen?

III. Folgende Parameter wurden untersucht:

1. Allgemeine somatische und neuropsychiatrische Routineuntersuchung.
2. Blutuntersuchungen nach klinisch-chemischen Routinemethoden
 - rotes und weißes Blutbild
 - Elektrolyte, Kupfer- und Eisenspiegel, Eisenbindungskapazität
 - Gerinnungsstatus: Einphasengerinnungszeit nach Quick
partielle Thromboplastinzeit
Plasma-Thrombin-Zeit
 - Elektrophorese, Gesamteiweiß
 - Enzymdiagnostik (GOT, GPT, GLDH, SDH, LDH, AP, LAP)
 - Bilirubin, Cholesterin, Coeruloplasmin, Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin
 - Ammoniakspiegel
 - Immunodiffusion nach Mancini
 - Beutler-Test

3. Spezielle Leberfunktionstests

- Bromsulphophtalein-Belastung
- Leberszintigramm

4. Histologische Beurteilung des Leberparenchyms

IV. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Klinische Anzeichen einer Leberstörung wiesen während des gesamten Krankheitsverlaufes 23 von 29 Patienten auf: 16 Kinder zeigten eine Hepatomegalie, 6 einen Ascites, 3 Hämatome an den Extremitäten, in je einem Fall traten petechiale Blutungen, Palmarerytheme sowie Spider Naevi auf.
2. Nicht nur die Kinder, die mit akuten Blutungen in unsere Klinik kamen, zeigten Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Leukopenie, Thrombopenie sowie eines Eisenmangelzustandes, sondern auch 9 der 17 Patienten, die laut Anamnese schon eine geraume Zeit nicht geblutet hatten.
3. GOT, GPT und GLDH waren bei 3 Kindern leicht bis mäßig erhöht, GOT und GPT bei 5 Kindern, GOT oder GPT allein bei weiteren 4 Patienten.

Eine gesteigerte LDH-Aktivität wurde bei 18 Kindern beobachtet.

Die AP war in 6, die LAP in 12 Fällen erhöht. Eine gleichzeitige Erhöhung von AP und LAP lag bei 4 Patienten vor.

4. Der Albuminspiegel lag bei 13 Kindern unter der Norm; das α_1 -Globulin zeigte bei 12 Patienten eine Verminderung, das α_2 -Globulin in 13 Fällen eine Erhöhung und in drei Fällen eine Erniedrigung; zusätzlich zur α_2 -Globulinvermehrung fand sich bei 5 Kindern eine Erhöhung der β -Globulin-Fraktion. Die Gamma-Globuline erwiesen sich in 12 Fällen z.T. als stark vermehrt, in 3 Fällen als vermindert.

Bei der Immunodiffusion nach Mancini zeigten das α_1 -Antitrypsin, das IgA und insbesondere das IgG eine eindeutige Tendenz zur Erhöhung.

Ein Zusammenhang zwischen Splenektomie und IgM-Abfall wurde erkennbar.

5. Die histo-pathologische Untersuchung ergab 25mal eine Erweiterung der Sinus (22mal gering, 3mal mäßig ausgeprägt) sowie 26mal eine Kollagenisierung der Sinuswände (18mal leicht, 7mal mäßig und einmal stark ausgeprägt). Zusätzlich fanden sich in 12 Fällen kleintropfige Verfettungen (5mal leicht, 6mal mäßig, einmal stark ausgeprägt), in 15 Fällen Entzündungen und Fibrosen im Periportalbereich (13mal leicht, 2mal mäßig) und in 4 Fällen geringe Nekrosen im Bereich der Zentralvenen.

In den höheren Altersstufen ist eine Tendenz zur Häufung und stärkeren Ausprägung dieser Befunde erkennbar.

6. Korrelationen zwischen den einzelnen Befunden konnten nicht festgestellt werden, lediglich bei Patienten mit histologisch erkannter portaler Entzündung häuften sich die α_2 - bzw. γ -Globulin-Erhöhungen.
7. Zwischen den Befunden operierter und nicht operierter Patienten bestanden keine prinzipiellen Unterschiede.
8. Im Vergleichskollektiv mit intrahepatischem Block wurden als abweichende Befunde häufiger eine Ascitesentwicklung, in der Hälfte der Fälle pathologische Bilirubinwerte, eine eingeschränkte Gerinnungsfunktion, sowie erheblich erhöhte GOT-, GPT- und LDH-Aktivitäten gefunden.

- V. Trotz des relativ kleinen Patientengutes kann aus den pathologischen blutchemischen Befunden und den histologischen Parenchymveränderungen ein -wenn auch geringer- Leberschaden, eine verstärkte Vulnerabilität gegenüber diversen Noxen und eine mit dem Alter zunehmende Störung im Feinbau der Leber abgelesen werden.

LITERATURANGABEN

1. AUVERT, J.: Affections de la rate splénomégalias fibrocongestives par hypertension portale.
Seconde Enfance 9, 1-12 (1959).
2. BACKHAUSZ, R.: Immunodiffusion und Immunoelektrophorese
Jena: Fischer (1967).
3. BAGGENSTOSS, A.H., WOLLAEGER, E.E.: Portal hypertension due to chronic occlusion of the extrahepatic portion of the portal vein. Its relation to ascites.
Am.J.Med. 21, 16-25 (1956).
4. BEGEMANN, H., HARWERTH, H.-G.: Praktische Hämatologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
5. BEUTLER, E., BALUDA, M.C.: A simple spot screening test for galactosemia.
J.Lab.&Clin.Med. 68, 137-141 (1966).
6. BOCK, H.-E., FRENZEL, B.: Splenogene Knochenmarkhemmung.
Klin.Wschr. 17, 1315-1321 (1938).
7. BÜTZOW, G.H., DÖRNER, V., OSSENBERG, F.W., BECKER, K.: Lebervenenkatheterismus mit dem Ballonkatheter.
Dtsch.Med.Wschr. 99, 1599-1601 (1974).
8. CHILD, C.G.: Surgery on portal hypertension in the liver and portal hypertension.
Major Problems in Clinical Surgery 1, 1-86 (1964).
9. CLATHWORTHY, H.W., BOLES, E.T.: Portal hypertension.
Ped.Surg. 1, 777-785 (1969).
10. DEVENS, K., FENDEL, H., MEISTER, D.: Die Ätiologie der extrahepatisch bedingten portalen Hypertension beim Kind.
Z.Kinderchirurg. 7, 458-462 (1969).
11. DOLECKIJ, S.J., AKOPJAN, V.G.: Portale Hypertension bei Kindern. Pathogenese und Behandlung.
Hippokrates, Stuttgart 1973.
12. EHRENSPERGER, J.: Neue therapeutische Möglichkeiten bei der portalen Hypertension des Kindes.
Päd.Fortbildg.K.Praxis 36, 110-119 (1973).

13. EISENBURG, J.: Der Pfortaderhochdruck.
Fortschr.Med. 89 (1971).
14. EISENBURG, J., KRUMPOCH, B., GRUNST, J.: Untersuchungen zur therapeutischen Wirkung der Laktulose auf die Shunt-Enzephalopathie und die Blutammoniak-Konzentration bei Zirrhosekranken.
Fortschr.Med. 90, 837-848 (1972).
15. EKMAN, C.A.: Portal hypertension.
Acta Chirurg.Scand. 222, 1-143, (1957).
16. EKMAN, C.A., SANDBLOM, P.: The surgical treatment of portal hypertension.
Acta Chirurg.Scand. 108, 241-260 (1954).
17. ELLIS, D.S., LINTON, R.R., JONES, C.H.: Effect of venous-shunt surgery on liver function in patients with portal hypertension. A follow-up study of 125 patients operated on in the last ten years.
New England J.Med. 254, 931-936 (1956).
18. EMRICH, D.: Nuklearmedizin. Funktionsdiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
19. ENGERT, J., MEISTER, P., HECKER, W.Ch., STRASSBURG, R.: Portale Hypertension im Kindesalter. Histologische, biochemische und klinische Befunde beim praehepatischen Block.
Zschr.f.Kich. Band 13, Heft 3 (1973).
20. ENGERT, J., KLEIN, U., HOLLMANN, G., TINSCHMANN, P.: Die direkte Mesenterico-Portographie in der Differentialdiagnose der portalen Hypertension.
Zschr.f.Kich. Band 16, Heft 1 (1975).
21. ENGERT, J.: Pers.Mittlg. (1976).
22. EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber.
Julius Springer Verlag, Wien 1937.
23. EWERBECK, H.: Leber und intrahepatische Gallenwege, Pfortaderkreislauf.
Handbuch Kinderheilk., Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1965, S. 1128-1145.

24. FARGE, C.: Hypertension portale de l'enfant.
Editions Doin-Deren & Cie., Paris 1965.
25. FATEH-MOGDAHAM, A., LAMERZ, R., EISENBURG, J., KNEDEL, M.:
Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und
Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen.
Klin.Wschr. 47.Jg., Heft 3, 129-139 (1969).
26. FELKEL, O., FREISLEDERER, W.: Klinik, Verlauf und therapeutische Beeinflußbarkeit der splenopathischen Panhämocytopenie im Kindesalter.
Klin.Wschr. 36.Jg., Heft 15, 720-732 (1958).
27. FORSTER, J.H. et al.: Results of surgical treatment of portal hypertension in children.
Ann.Surg. 157, 868-880 (1963).
28. FRANK, H.: Berl.Klin.Wschr. S. 555 (1916).
29. FREY, E.: Der Bromsulphophtaleintest und seine Bedeutung als Leberfunktionsprobe.
Dtsch.med.Wschr. 78, 1622-1626 (1953).
30. FUCHS, T., IMMICH, H.: Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumeiweißkörper bei verschiedenen, diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten in einem Untersuchungskollektiv von 913 Patienten.
Med.Welt 14, 599-610 (1970).
31. GIBSON, J.B., JOHNSTONE, G.W., FULTON, T.T., RODGERS, H.W.:
Extrahepatic portal-venous obstruction.
Brit.J.Surg. 52, 129 (1965).
32. GÜTGEMANN, A., HENNRICH, G., NAGEL, W.: Zur chirurgischen Behandlung des Pfortaderhochdrucks unter dem Gesichtspunkt der Varizenblutung.
Dtsch.med.Wschr. 80.Jg., Nr. 16, 599-603 (1955).
33. HARTWICH, G.: Blutbildveränderungen bei Lebererkrankungen.
Fortschr.Med. 90.Jg., 8, 284-286 (1972).
34. HEGEMANN, G., ZENKER, R.: Die portale Hypertension und ihre chirurgische Behandlung.
Med.Klin. 51, 1-36 (1957).
35. HENNRICH, G.: Zur Diagnostik und Therapie des Pfortaderhochdruckes.
Der Landarzt 33, 272 (1957).

36. HSIA, D.Y., GELLIS, S.S.: Portal hypertension in infants and children.
Am.J.Dis.Childh. 90, 290-298 (1955).
37. HUNT, A.H.: Portal vein thrombosis.
Brit.J.Clin.Prac. 10, 86 (1956).
38. JAMES et al.: Pediatric Nuclear Medicine.
W.B. Saunders Comp. (1974).
39. JAMRA, M.: Hiperesplenismos.
Rev.paul.med. 44, 465-494 (1954).
40. JOHANSEN, C.: Proc.3rd Congr.Soc.Int.Hemat.,
Grune & Stratton, New York 1950.
41. JONES, Ch.A.: Diseases of the portal vein.
Gastroent. 3, 441-452 (1963).
42. KALK, H.:
Dtsch.med.Wschr. S. 1202 (1952).
43. KALK, H.: Über den portalen Hochdruck und die Indikation zur chirurgischen Behandlung.
Ther.d.Gegenw. 94, 121-127 (1955).
44. KALK, H., WILDHIRT, E.: Spätergebnisse nach Shuntoperationen.
II. Weltkongr. f. Gastroent. 3, 448-453 (1963).
45. KISSANE, J.M., SMITH, M.G.: Pathology of infancy and childhood.
The C.V.Mosby Comp., St. Louis 1967, p. 276.
46. KLEIN, U.: Pers. Mittlg.
47. LIEHR, H., GRÜN, M., THIEL, H., BRUNSWIG, D.: Die portale Hypertension in Experiment und Klinik. Kompensationsmechanismen gestörter splanchnischer Hämodynamik.
Fortschr.Med. 91 Jg. Nr. 29, 1153 (1973).
48. LIEHR, H., KASPER, H.: Leberkrankheiten
Aesopus Verlag, Milano, München, Lugano 1975.
49. LUBICH, T., MANZINI, E., DE NOVELLIS, M.: Hämodynamische Aspekte bei der Diagnose von spleno-portal-hepatischen Affektionen.
II.Weltkongr.f.Gastroent. III, 454-459 (1963).

50. MARION, P.: Les obstructions portales.
Sem.Hôp. Paris 29, 367/2781 (1953).
51. MARKOFF, N.: Klinik des portalen Hochdrucks.
Helv.Med.Act. 21, 348-374 (1954).
52. MIKKELSEN, W.P.: Extrahepatic portal hypertension in children.
Am.J.Surg. 111, 333-340 (1966).
53. MÜLLER-WIEFEL, H.: Chirurgie der kindlichen portalen Hypertension.
Aktuelle Chirurgie 2 (1968).
54. ORLOFF, M.J., THOMAS, H.St.: Pathogenesis of esophageal varix rupture.
Arch.Surg. 87, 301 (1963).
55. OSKI, F.A., ALLEN, D.M., DIAMOND, L.K.: Portal hypertension - a complication of umbilical vein catheterisation.
Pediatrics 31, 297 (1963).
56. PALTIA, V., SULAMAA, M.: On the surgical treatment of Banti's Syndrome.
Act.Chir.Scand. 109, 106-115 (1955).
57. PAQUET, K.J., RASCHKE, E., SCHULZ, D.: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Pfortaderhochdruckkranken.
Mchn.Med.Wschr. 114, 1983-1988 (1972).
58. PATRASSI, G., DAL PALU, C., RUOL, A.: Die portale Plethora.
Erg.Jun.Med. 22, 90-154 (1965).
59. PISI, E., CACCIARI, G., CAVALLI, G., NIGRO, F.: Hypertension portale par hyperafflux d'origine splénique.
II. Weltkongr.f.Gastroent. II, 465-468 (1963).
60. POPPER, H., STEIGMANN, F., SZANTO, P.B.: Quantitative correlation of morphologic liver changes and clinical tests.
Am.J.Clin.Path. 19, 710-724 (1949).
61. POPPER, H., SCHAFFNER, F.: Die Leber.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961.
62. POTTS, W.J.: The surgeon and the child.
WB Saunders Corp., Philadelphia, London 1959, p.131-136.

63. PRELLWITZ, W.: Klinisch-chemische Diagnostik.
Thieme, Stuttgart 1972.
64. RÖSCH, J.: Splenoportographie im Kindesalter.
Technik. Jg. 2, H. 2, 238-249 (1965).
65. SANDBLOM, P.: Die chirurgische Behandlung der Portahypertension.
Ärztl.Wschr. 11, 297-301 (1956).
66. SCHMIDT, F.W.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen.
Internist 8, 431-438 (1967).
67. SCHULZ, D., FROMMHOLD, H., BÜCHELER, E., KÄUFER, C.:
Die Bedeutung der indirekten Portographie für die
Chirurgie der portalen Hypertension.
Dtsch.med.Wschr. 99, 201-203 (1974).
68. SCHWIEGK, H.: Dtsch.Ges.f.Verdgs.- u. Stoffwechselkrankheiten, 85-103 (1950).
Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1952.
69. SENN, A., BLAKEMORE, A.H.: Neun Jahre Oesophagusvarizenbehandlung durch portale Dekompression. Erfahrungen und Ergebnisse.
Der Chirurg 26, Jg. H. 5, 217-225 (1955).
70. SHALDON, S.: The investigation of portal hypertension in childhood.
Proc.Royal Soc.Med. 55, 769 (1962).
71. SHERLOCK, S.: Classification and functional aspects of portal hypertension.
Am.J.Surg. 127 (1974).
72. SHERLOCK, S.: Portal hypertension in childhood.
Proc.Roy.Soc.Med. 55, 767-770 (1962).
73. SNAVELY, J.G., BREAKELL, E.S.: Fatal hemorrhage from esophageal varices due to malformations and congenital stenoses in the portal venous system.
Am.J.Med. 16, 459-464 (1954).
74. SOBOTTA, J., BECHER, H.: Atlas der Anatomie des Menschen.
3. Teil, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962.

75. STELZNER, F.: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung bei der Oesophagusvarizenblutung durch portokavale Anastomosen oder durch die Varizenligatur.
Bruns.Beitr.klin.Chir. 218, 673-678 (1971).
76. STELZNER, F., LIERSE, W.: Der angiomuskuläre Dehnverschluß der terminalen Speiseröhre.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 321, 35 (1968).
77. STREICHER, H.J.: Die Chirurgie der Milz.
Springer-Verlag (1961).
78. STREICHER, H.J.: Operative Behandlung und Prognose der portalen Hypertension.
Therapiewoche 34, 2358-2363 (1971).
79. STREICHER, H.J., SCHLOSSER, V.: Zur Hämodynamik des Pfortaderkreislaufes bei Splenomegalien.
II. Weltkongr. f. Gastroent. III, 465-468 (1963).
80. SWENSON, O.: Pediatric Surgery New York, 366-372 (1958).
81. THALER, H.: Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie.
Springer-Verlag 1969.
82. THOMPSON, E.N., SHERLOCK, S.: The aetiology of portal vein thrombosis with particular reference to the role of infection and exchange transfusion.
Quart.J.Med. 132, 465-480 (1964).
83. THOMPSON, E.N., WILLIAMS, R., SHERLOCK, S.: Liver function in extrahepatic portal hypertension.
Lancet, 1352-1356 (1964).
84. TIZARD, J.P.M.: Portal hypertension following exchange transfusion through the umbilical vein.
Proc.Roy.Soc.Med. 55, 772 (1962).
85. TROBISCH, H.: Kleiner Gerinnungsstatus. Laboratoriumsblätter für d. med. Diagnostik. Behringwerke AG.
86. TURCOTTE, J.G., CHILD, Ch.G.: Idiopathic extrahepatic portal hypertension in adults.
Am.J.Surg. 123, 35 (1972).

87. UNGEHEUER, E.: Pfortaderhochdruck: Diagnostik, Therapie und Prognose.
Medizinische, 444-449 (1956).
88. VOORHEES, A.B., HARRIS, R.C., BRITTON, R.C., PRICE, J.B., SANTULLI, T.V.: Portal hypertension in children.
Ped.Surg. 58, 540-549 (1964).
89. WALKER, R.M.: Treatment of portal hypertension in children.
Proc.Roy.Soc.Med. 55, 770 (1962).
90. WANKE, R., EUFFINGER, H.: Die Chirurgie der portalen Hypertension.
Dtsch.med.Wschr. 80.Jg., 14, 469-473 (1955).
91. WANNAGAT, L.: Die intravitale Thrombenbildung im Pfortadersystem und die Milzfunktion.
II. Weltkongr. f. Gastroent. III, 448-453 (1963).
92. WEBER, H.: Die Bedeutung der Leucin-Aminopeptidase.
Dtsch.med.Wschr. 94.Jg., 4, 181-183 (1969).
93. WILSON, K.W., ROBINSON, D.C., HACKING, P.M.: Portal hypertension in childhood.
Brit.J.Surg. 56, 13-22 (1969).
94. WIRBATZ, W., MATEEV, B., BANKE, G., KIESSLING, J., GEORG, P., ALTENBRUNN, H.J.: Die röntgenologische und szintigraphische Darstellung des Portalkreislaufes von der Vena umbilicalis aus.
Dtsch.Z.Verd.u.Stoffw.kr. 28, 213-216 (1968).
95. WITTE, S.: Die Bedeutung der Blutgerinnungsfaktoren für die Funktionsdiagnostik der Leber.
Der Internist 1.Jg., 6, 255-262 (1960).

LEBENS LAUF

19. 1. 1951 Geburt in München als einziges Kind des Bundesbahnbeamten Franz Bresowetz und dessen Ehefrau Anna Bresowetz, geborene Widmoser.
- 1957 Eintritt in die Volksschule an der Hirschbergstraße in München.
- 1961 Übertritt in die humanistische Abteilung des Wittelsbacher Gymnasiums in München.
- 1970 Reifeprüfung
- WS 1970/71 Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians-Universität in München.
- 1976 Staatsexamen in der Zahnheilkunde
- seit 1.10.76 Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Ludwig Maximilians-Universität in München.

